

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



U.S. PTO
JC678 09/526348
03/16/00

Bescheinigung

Die Hoechst Schering AgrEvo GmbH in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide und pharmazeutische Mittel"

am 20. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 H, C 07 D und A 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 10. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 12 636.4

Beschreibung
5

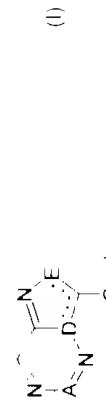
**Bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als
Herbizide und pharmazeutische Mittel**

- Die Erfindung betrifft **Wirkstoffe für den Einsatz in Landwirtschaft, Gartenbau**
0 und/oder Pharma, z. B. als Wirkstoffe für den Pflanzenschutz oder als Arzneimittel
für die Anwendung an Mensch oder Tier. Vorzugswise betrifft die Erfindung
chemische Wirkstoffe für Pflanzenschutzmittel wie Herbizide oder
Pflanzenwachstumsregulatoren, beispielsweise Herbizide zur selektiven
Bekämpfung von Schadpflanzen in Nutzpflanzenkulturen oder Herbizide für den
richtelselektiven Einsatz zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenwuchs.
5 Außerdem betrifft die Erfindung vorzugswise auch Arzneimittel zur Behandlung von
Krankheiten, die durch Beeinflussung oder Inhibition des Enzyms
Adenosinmonophosphatdeaminase behandelt werden können.

- 0 Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) ist ein Enzym, das in Zellen die
Deamidierung von Adenosinmonophosphat (AMP) zu Inosinmonophosphat (IMP)
katalysiert. Die Bedeutung dieses Enzyms, vor allem für den Stoffwechsel höherer
biologischer Organismen ist die Grundlage dafür, daß mit der Beeinflussung der
Enzymaktivität, z. B. durch Inhibitoren, eine biologische Wirkung sowohl in Pflanzen
als auch bei Mensch und Tier entfaltet werden kann. Unterschiede in der Struktur
der AMPDA-Enzyme und im biologischen Umfeld von Pflanzen und Tieren können
jedoch prinzipiell unterschiedliche Enzymaktivitäten einerseits und unterschiedliche
Effekte beim Einsatz derselben Enzyminhibitoren in verschiedenen Organismen
ergeben.
5 Einige Inhibitoren des Enzyms AMPDA sind bereits bekannt. WO-A-96/1326 (US-A-
5.786.165) beschreibt Hemmstoffe des Enzyms AMPDA in Pflanzen. Die

- Hemmstoffe können als Herbizide angewendet werden
Aus WO-A-94/18200 (US-A-5.731.432) sind Hemmstoffe von AMPDA und deren
vielfältige pharmazeutische Anwendungen beschrieben, z. B. als Mittel gegen
Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel im Gewebe mit verursacht werden,
beispielsweise Herz-Kreislauferkrankungen, Entzündungen, Arthritis
5

- Die bekannten Wirkstoffe vom Typ der AMPDA-Inhibitoren weisen jedoch teilweise
Nachteile auf, sei es unzureichende Wirkung, unzureichende Stabilität, schlechte
Herstellbarkeit, unerwünschte Nebenwirkungen oder mangelnde Abbaubarkeit in
biologischen Systemen. Es bestand deshalb ein Bedarf nach alternativen
10 Wirkstoffen, die als AMPDA-Inhibitoren eingesetzt werden können. Vorzugswise
sollen die Verbindungen als Herbizide oder Pflanzenwachstumsregulatoren
eingesetzt werden können.
15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der
Formel (I), deren Tautomeren, deren Salzen und deren Wasseradditionsprodukten.



- 20 wobei in Formel (I)
A ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, wobei R weiter
unten definiert ist,
D ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom bedeutet,
E a) im Fall, daß D ein Stickstoffatom ist, ein Stickstoffatom oder eine
Gruppe der Formel C-R° bedeutet, wobei R° weiter unten definiert ist, oder
b) im Fall, daß D ein Kohlenstoffatom ist, eine Gruppe der Formel N-R°,
-O-, -S-, -SO- oder -SO₂- bedeutet,
25 die Reihe von Punkten (•••) von D über ein benachbartes Ring-C-Atom und E, wenn D ein
eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und E, wenn D ein

- Stickstoffatom ist (Fall a), oder eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und D, wenn D ein Kohlenstoffatom ist (Fall b), bedeutet,
- R, R^o unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, Acyl, Arylamino, Acyloxy, Acylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino, Mono(C₁-C₄)acycloalkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkythio, (C₂-C₄)Alkenythio, (C₃-C₄)Cycloalkythio, (C₂-C₄)Cycloalkenythio, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkylaryloxy, (C₁-C₄)Alkylaryloxy, (C₁-C₄)Alkylaryloxy, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkinyloxy, (C₂-C₄)Alkynyl, (C₃-C₄)Cycloalkenyl, (C₁-C₄)Alkylaminosulfonyl oder Di[(C₁-C₄)alkyl]aminosulfonyl, wobei jeder der letztgenannten 23 Reste unsubsidiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hädingen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carbonyl, Cyanooxy, Thiocyanato (C₁-C₄)Alkoxyl (C₃-C₄)Cycloalkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy (C₁-C₄)Alkythio, (C₁-C₄)Haloalkylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₃-C₄)Cycloalkyl, (C₃-C₄)Cycloalkyl-amino, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl und Di(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet,
- G eine divalente geradketige gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 24 C-Atomen, ganz besonders 4 bis 6 C-Atomen, in der Kette bedeutet, in der ein oder mehrere Kettenglieder jeweils unabhängig voneinander durch O, S, NH oder (C₁-C₄)Alkyl-N ausgetauscht sein können oder, im ungesättigten Fall, eine oder mehrere CH-Gruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ausgetauscht sein können,
- wobei die jeweilige Brücke ursubstituiert ist oder,
- (a) durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der

- Formel R¹, Reste der Formel R²R³C= und Reste der Formel L^{*} substituiert ist, wobei R¹, R², R³ und L^{*} weiter unten definiert sind.
- (b) zwei oder vier Substituenten trägt, von denen jeweils zwei zusammen mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 3 bis 7 Ringatomen bilden, wobei im Fall eines Heterocyclus die Heteroatome vorzugsweise 1, 2 oder 3 Heteroatome, aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der jeweilige Ring noch ankondensierte Ringe aufweisen kann und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedenen Reste der Formel R¹, Reste der Formel L^{*} und (a)
- (c) substituiert ist, wobei R¹ und L^{*} weiter unten definiert sind über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist.
- (d) zwei oder mehrere Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) bis (c) gemeinsam aufweist,
- und G vorzugsweise inklusive der in Formel (I) nicht durch Symbole angezeigten Substituenten 1 bis 30 C-Atome, insbesondere 1 bis 20 C-Atome, ganz besonders 1 bis 12 C-Atome enthält,
- 20 L, L^{*} unabhängig voneinander jeweils OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo, C(OR⁵)(OR⁶), -Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², wobei R⁴, R⁵, R⁶, R¹, Z¹ und Z² weiter unten definiert ist und wobei L über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit der Brücke L cyclisch verbunden sein kann,
- 25 Z¹, Z² unabhängig voneinander jeweils den Rest einer anorganischen oder organischen Sauerstoffsäure der Formel Z¹-OH bzw Z²-OH, wobei der Rest formal durch Abtrennen der Hydroxigruppe an der Sauerfunktion entsteht R¹ bis R⁷ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, (C₁-C₆)Alkyl,
- (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkinyl, (C₅-C₉)Cycloalkenyl, Aryl oder Heterocycl., wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto.

Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, Acyl, Acylamino, Acyloxy, Acylothio, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino, Mono(C₃-C₉)cycloalkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylothio, (C₂-C₄)Alk-^{en}ylthio, (C₂-C₄)Alk-ⁱⁿylthio, (C₂-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkenyloxy, (C₁-C₄)Alk-^{en}yloxy, (C₁-C₄)Alk-ⁱⁿyloxy, (C₃-C₉)Cycloalkenyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alk-^{en}yl, (C₂-C₄)Haloalk-^{en}yl, (C₂-C₄)Hydroxyalkyl, und (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl substituiert ist, bedeuten,

wobei Heterocycli ein heterocyclicer gesättigter, ungesättigter oder heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

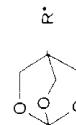
wobei die Substituenten für substituiertes Aryl oder substituiertes Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylothio sind, oder

R², R³ zusammen mit dem C-Atom der Gruppe R²R³C= einen nicht aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S bilden der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylothio substituiert ist, oder R⁵, R⁶ zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten

Sauerstoffatomen der Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR') zusammen einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 4 bis 9

Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalk-^{en}yl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylothio substituiert ist, oder die Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR') zusammen einen bicyclischen Rest der Formel



worin

R* (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylothio und Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylothio substituiert ist,

bedeuten,

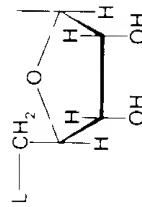
15 zwecks direkter oder indirekter Hemmung des Enzyms

Adenosimmonophosphateaminase (AMPDA) oder Adenosine-deaminase (ADA) vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen oder analogen wäßrigen Bedingungen, insbesondere als Herbizide im Pflanzenschutz oder zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln zur Behandlung von Krankheiten welche durch Inhibition des Enzyms AMPDA oder ADA behandelt werden können

Gegenstand der Erfindung sind auch alle neuen Verbindungen der Formel (I) und deren Salze. Teilstrukturen der Verbindungen (I) stimmen mit denen der Naturstoffe Formycin A (7-Amino-3-(β-D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin) und Formycin B (7-Oxo-3-(β-D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin); über ein Bekannt ist bereits das Deaminoformycin, d. h. die Verbindung der Formel (I), wenn A = NH, D = C, E = NH und G-L = β-D-Ribofuranosyl bedeutet. speziell ist dabei G-L ein Rest der Formel (GL1) mit L = Hydroxy.

30 zusammen nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 4 bis 9

7

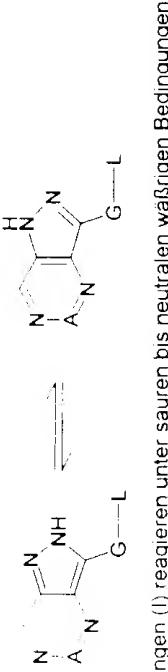


(GL1)

G. H. Milne, L. B. Townsend. J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1972, 2677,
beschreiben die Herstellung von Deaminoformycin aus 7-Chlor-3-(β -D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin

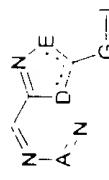
-) Aus S. Watanabe et al., J. Antibiotic Ser. A, 19 (1966) 93 sind Derivate des Formycins bekannt, unter anderem auch Deaminoformycin, für die eine fungizide Wirkung gegen Xanthomonas oryzae angegeben wird. Die genannten Druckschriften beschreiben weder eine Inhibition des Enzyms AMPDA oder ADA durch Einwirkung eines der Formyzinderivate, noch lehren sie deren Anwendung als Herbizide oder für pharmazeutische Zwecke.

Viele der Verbindungen (I) treten in tautomeren Formen auf, d. h. chemischen Verbindungen, die durch Umlagerung, vorzugsweise durch Prototropie (= Wasserstoffverschiebung) in Verbindung mit einer Verlagerung von Doppelbindungen entstehen und meist miteinander im Gleichgewicht stehen. Besonders zu beachten sind tautomere Formen, die sich aus Verbindungen mit D = C-Atom und E = NH ergeben, wobei das Wasserstoffatom an das andere Stickstoffatom im Fünfring verlagert wird

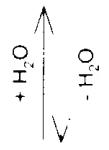


-) Die Verbindungen (I) reagieren unter sauren bis neutralen waßrigen Bedingungen leicht unter Addition von Wasser zu Verbindungen der Formel (I').

8



(I)



Die Wasseradditionsprodukte (I') sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung

- 5 Die Verbindungen der Formel (I) können durch Anlagerung einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure, wie beispielsweise HCl, HBr, H₂SO₄ oder HNO₃, aber auch Oxalsäure oder Sulfonsäuren an eine basische Gruppe wie z. B. Amino oder Alkylamino. Salze bilden. Geeignete Substituenten, die in deprotonierter Form, wie z. B. Sulfonsäuren oder Carbonsäuren, vorliegen, können innere Salze mit ihrerseits protonierbaren Gruppen, wie Aminogruppen, bilden. Salze können ebenfalls dadurch gebildet werden, daß bei geeigneten Substituenten, wie z. B. Sulfonsäuren oder Carbonsäuren, der Wasserstoff durch ein für die Landwirtschaft geeignetes Kation ersetzt wird. Diese Salze sind beispielsweise Metallsalze, insbesondere Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, insbesondere Natrium-, Kaliumsalze, oder auch Ammoniumsalze. Salze mit organischen Aminen oder quaternären Ammoniumsalze
- 10
- 15

- Die Verbindungen kommen in der Regel auch in mehreren Stereoisomeren vor. Solche Verbindungen der Formel (I) enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome oder auch Doppelbindungen, die in der allgemeinen Formel (I) nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, Z- und E-Isomere sind alle von der Formel (I) umfaßt. Besondere Bedeutung im Rahmen der Erfindung haben die Reste der Formel G-L, soweit sie natürliche Zucker umfassen. Von besonderem Interesse sind die Reste mit den natürlichen Zuckern und Resten mit der Stereochemie, die den natürlichen Zuckern entspricht
- 20
- 25

In Formel (I) und allen nachfolgenden Formeln können die Reste Alkyl, Alkoxy,

Haloalkyl, Haloalkoxy, Alkylamino und Alkylothio sowie die entsprechenden

- ungesättigten und/oder substituierten Reste im Kohlenstoffgerüst jeweils geradkettig oder verzweigt sein. Wenn nicht speziell angegeben, sind bei diesen Resten die niederen Kohlenstoffgerüste z.B. mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4-C-Atomen, bzw. bei ungesättigten Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen, insbesondere 2 bis 4 C-Atomen, bevorzugt: Alkenylereste, auch in den zusammengesetzten Bedeutungen wie Alkoxy, Haloalkyl usw., bedeuten z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder 2-Butyl, Pentyl, Hexyl, wie n-Hexyl, 1-Hexyl und 1,3-Dimethylbutyl, Heptyl, wie n-Heptyl, 1-Methylheptyl und 1,4-Dimethylpentyl, Alkenyl- und Alkinylreste haben die Bedeutung der den Alkylerstenen entsprechenden möglichen ungesättigten Reste, wobei mindestens eine Doppelbindung bzw. Dreifachbindung, vorzugsweise eine Doppelbindung bzw. Dreifachbindung enthalten ist. Alkenyl bedeutet z.B. Allyl, 1-Methylprop-2-en-1-yl, 2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, 1-Methyl-but-2-en-1-yl, Alkinyl bedeutet z.B. Propargyl, But-2-in-1-yl, But-3-in-1-yl, 1-Methyl-but-3-in-1-yl.

- Cycloalkyl bedeutet ein carbocyclisches, gesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 3-8 C-Atomen, vorzugsweise 3 bis 6 C-Atomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl im Falle von substituiertem Cycloalkyl werden cyclische Systeme mit Substituenten umfaßt, wobei die Substituenten mit einer Doppelbindungsam Cycloalkylrest, z.B. eine Alkyldengruppe wie Methyldien, gebunden sind. Im Falle von substituiertem Cycloalkyl werden auch mehrcyclische aliphatische Systeme umfaßt, wie beispielsweise Bicyclo[1.1.0]butan-1-yl, Bicyclo[1.1.1]clobutan-2-yl, Bicyclo[2.1.0]pentan-1-yl, Bicyclo[2.1.0]pentan-2-yl.

- Cycloalkeny¹ bedeutet ein carbocyclisches, nicht aromatisches, partiell ungesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 4-8 C-Atomen, insbesondere 5 bis 7 C-Atomen, z.B. 1-Cyclobutenyl, 2-Cyclobutenyl, 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl, oder 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, 1,3-

Cyclohexadienyl oder 1,4-Cyclohexadienyl. Im Falle von substituiertem Cycloalkeny¹ gelten die Erläuterungen für substituiertes Cycloalkyl entsprechend

- 5 Halogen bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder iod. Haloalkyl, -alkenyl und -alkinyl bedeuten durch Halogen, vorzugsweise durch Fluor, Chlor und/oder Brom, insbesondere durch Fluor oder Chlor, teilweise oder vollständig substituiertes Alkyl, Alkenyl bzw. Alkinyl, z.B. Monoalkohalalkyl (= Monohalogenalkyl), Perhaloalkyl, CF₃, CH₂F, CF₃CF₂, CH₂FCHCl, CCl₃, CH₂CH₂Cl, Haloalkoxy ist z.B. OCF₃, OC HF₂, OC₂F₅, Cf₃CF₂O, OCH₂CF₃ und OCH₂CH₂Cl, entsprechendes gilt für Haloalkeny¹ und andere durch Halogen substituierte Reste
- 10 Aryl bedeutet ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indenyl, Indanyl, Pentalenyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise Phenyl
- 15 Ein heterocyclischer Rest oder Ring (Heterocycl¹) kann gesättigt, ungesättigt, oder heteroaromatisch sein, wenn nicht anders definiert, enthält er vorzugsweise ein oder mehrere, insbesondere 1, 2 oder 3 Heteroatome im heterocyclischen Ring.
- 20 Heterocyclrest mit 3 bis 7 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Rest mit 5 oder 6 Ringatomen. Der heterocyclische Rest kann z.B. ein heteroaromatischer Rest oder Ring (Heteroaryl) sein, wie z.B. ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, in dem mindestens 1 Ring ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Vorzugsweise ist er ein heteroaromatischer Ring mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, vorzugsweise ist er ein aliphatischer Rest oder Ring (Heterocycl¹) mit 3 bis 7 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Rest mit 5 oder 6 Ringatomen. Der heterocyclische Rest kann z.B. ein heterocyclischer Rest oder Ring (Heteroaryl) sein, wie z.B. ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, in dem mindestens 1 Ring ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Vorzugsweise ist er ein heteroaromatischer Ring mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl oder Furyl.
- 25 weiterhin bevorzugt ist er ein entsprechender heteroaromatischer Ring mit 2 oder 3 Heteroatomen, z.B. Pyrimidiny, Pyridaziny, Pyraziny, Triaziny, Thiadiazoly, Isoxazoly, Pyrazolyl, Imidazoly und Triazolyl. Weiterhin bevorzugt ist er ein partiell oder vollständig hydriert heterocyclischer Rest mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise Ovranyl, Oxetanyl, Oxolanyl (= Tetrahydrofuryl), Oxanyl, Pyrrolidyl oder Piperidyl.
- 30

Weiterhin bevorzugt ist er ein partiell oder vollständig hydrierter heterocyclischer Rest mit 2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise

Piperazinyl, Di(oxazinyl), Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Isoazolidinyl und Morpholinyl

Als Substituenten für einen substituierten heterocyclischen Rest kommen die weiter unten genannten Substituenten in Frage: zusätzlich auch Oxo. Die Oxo-Gruppe kann auch an den Heteroringatomen, die in verschiedenen Oxidationsstufen existieren, auftreten z.B. bei N und S, auftreten

- Substituierte Reste, wie ein substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Phenyl-, Benzyl-, Heterocycl- und speziell Heteroarylrest, bedeuten beispielsweise einen vom unsubstituierten Grundkörper abgeleiteten substituierten Rest, wobei die Substituenten beispielsweise einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoy, Halcoalkoy, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Azido, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Formyl, Carbamoyl, Mono- und Dialkylaminocarbonyl, substituiertes Amino, wie Acylamino, Mono- und Dialkyamino und Alkylsulfonyl, Halcoalkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, Halcoalkylsulfonyl und im Falle cyclischer Reste, auch Alkyl und Halcoalkyl bedeuten; im Begriff "substituierte Reste" wie substituiertes Alkyl etc. sind als Substituenten zusätzlich zu den genannten gesättigten kohlenwasserstoffhaltigen Resten entsprechende ungesättigte aliphatische und aromatische Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Alkenyl-, Alkynyl-, Alkenyloxy-, Alkynyloxy-, Phenoxyl-, Phenonyl-, Phenyl-, Phenyl-, Phenyl- und im Falle von substituierten cyclischen Resten mit aliphatischen Anteilen im Ring werden auch cyclische Systeme mit solchen Substituenten umfaßt, die mit einer Doppelbindung am Ring gebunden sind, z.B. mit einer Alkylidengruppe wie Methyliden oder Ethylen substituiert sind
- Bei Resten mit C-Atomen sind solche mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen bevorzugt. Bevorzugt sind in der Regel Substituenten aus der Gruppe Halogen, z.B. Fluor und Chlor, (C₁-C₄)Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₁-C₄)Alkoxyl, vorzugsweise Trifluormethoxy, (C₁-C₄)Alkylcyano, Nitro und Cyano. Besonders bevorzugt Methoxy oder Ethoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, Nitro und Cyano. Besonders bevorzugt

sind daher die Substituenten Methyl, Methoxy und Chlor

- Mono- oder disubstituiertes Amino bedeutet einen chemisch stabilen Rest aus der Gruppe der substituierten Aminoreste, welche beispielsweise durch einen bzw. zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Alkyl, Alkoxyl, Acyl und Aryl-N-substituiert sind; vorzugsweise Monocycliclamino, Dicycliclamino, Acylamino, Arylamino, N-Alkyl-N-arylamino sowie N-Heterocycles, daneben sind Alkyreste mit 1 bis 4 C-Atomen bevorzugt. Aryl ist dabei vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl, für Acyl gilt dabei die weiter unten genannte Definition vorzugsweise (C₁-C₄)Alkancetyl. Entsprechendes gilt für substituiertes Hydroxyamino oder Hydrazino
- Gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist vorzugsweise Phenyl, das unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, vorzugsweise bis zu dreifach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxyl, (C₁-C₄)Haloalkoxy und Nitro substituiert ist, z.B. O-, m- und p-Tolyl, Dimethylphenyle, 2-, 3- und 4-Chlorphenyl, 2-, 3- und 4-Trifluor- und 1-Trichlorphenyl, 2,4-, 3,5-, 2,5- und 2,3-Dichlorphenyl, O-, m- und p-Methoxyphenyl
- Der Rest Z¹ oder Z² einer anorganischen oder organischen Sauerstoffsäure, der formal durch Abtrennen einer Hydroxygruppe an der Saurefunktion entsteht, ist beispielsweise der Sulfo-Rest -SO₃H, der von der Schwefelsäure H₂SO₄ abgeleitet ist, oder der Sulfonrest -SO₃H, der von der Schwefeligen Säure H₂SO₃ abgeleitet ist, oder entsprechend die Gruppe SO₂NH₂, der Phosphorest -PO(OH)₂, die Gruppe -PO(NH₂)₂, PO(OH)(NH₂), -PS(NH₂)₂ oder -PS₂(OH)₂(NH₂), der Carbonylrest COOH, der von der Kohlensäure abgeleitet ist, Reste der Formel -CO-SH -CS-OH, -CS-SH, -CO-NH₂, -C(=NH)-NH₂ oder -C(=NH)-NH₂, außerdem kommen Reste mit Kohlenwasserstoffresten oder substituierten Kohlenwasserstoffresten in Frage, d.h. Acylreste im weiteren Sinne (= "Acyl")
- Acyl bedeutet einen Rest einer organischen Säure, der formal durch Abtrennen

- einer Hydroxygruppe an der Saurefunktion entsteht, wobei der organische Rest in der Säure auch über ein Heteroatom mit der Säurefunktion verbunden sein kann
Beispiele für Acyl sind der Rest -CO-R einer Carbonsäure HO-CO-R und Reste davon abgeleiteter Säuren wie der Thiocarbonsäure, gegebenenfalls
5 N-substituierten Imminocarbonsäuren oder der Rest von Kohlensäuremonoestern.
N-substituierter Carbaminsäure, Sulfinsäuren, Sulfonsäuren, N-substituierter Sulfonamidsäuren, Phosphinsäuren, Phosphonsäuren, Phosphinsäuren
Acyl bedeutet beispielsweise Formyl, Alkylcarbonyl wie $[(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}]\text{-carbonyl}$,
Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl Phenylloxycarbonyl Benzylloxycarbonyl,
0 Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, N-Alkyl-1-iminoalkyl und andere Reste von organischen Säuren Dabei können die Reste jeweils im Alkyl- oder Phenylteil noch weiter substituiert sein, beispielsweise im Alkylteil durch ein oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Phenyl und Phenoxy. Beispiele für Substituenten im Phenylteil sind die bereits weiter oben allgemein für substituiertes Phenyl erwähnten Substituenten

- 5 Acyl bedeutet vorzugsweise einen Acylrest im engeren Sinne, d.h. einen Rest einer organischen Säure bei der die Sauregruppe direkt mit dem C-Atom eines organischen Restes verbunden ist, beispielsweise Formyl, Alkylcarbonyl wie Acetyl oder $[(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}]\text{-carbonyl}$. Phenylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl und andere 0 Reste von organischen Säuren
Gegenstand der Erfindung sind auch alle Stereoisomeren, die von Formel (I) umfaßt sind und deren Gemische. Solche Verbindungen der Formel (I) enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome oder auch Doppelbindungen, die in den allgemeinen Formeln (I) nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, Z- und E-Isomere sind alle von der Formel (I) umfaßt und können nach üblichen Methoden aus Gemischen der Stereoisomeren erhalten oder auch durch stereoselektive Reaktionen in Kombination mit dem Einsatz von stereochemisch reinen Ausgangsstoffen hergestellt werden

- Vor allem aus den Gründen der höheren biologischen Wirkung, vorzugsweise herbiziden Wirkung, besseren Selektivität und/oder besseren Herstellbarkeit sind erfindungsgemäß Verwendungen von Verbindungen der genannten Formel (I) oder deren Salze von besonderem Interesse, worin in Formel (I) einzelne Reste eine der 5 bereits genannten oder im folgenden genannten bevorzugten Bedeutungen haben, oder insbesondere solche, worin eine oder mehrere der bereits genannten oder im folgenden genannten bevorzugten Bedeutungen kombiniert auftreten.
- Von besonderem Interesse ist die erfundungsgemäß Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und deren Tautomere, deren Salze und deren 10 Wasseradditionsprodukte (nachstehend auch summarisch als "Verbindungen (I)" bezeichnet).
-
- worin
- A ein Stickstoffatom oder
15 eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, in der R ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoylamino}$, $[(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxy}]$ -carbonyl, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoyl}$, $[(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxo}]$ -carbonyl, $(C_1\text{-}C_4)\text{alkylamino}$, Mono($C_3\text{-}C_6$)cycloalkylamino, Di($C_1\text{-}C_4$)alkylamino, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylthio}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylsulfhydryl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylsulfonyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxo}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Alkenyloxy}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Alkinylory}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Cycloalkoxy}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Cycloalkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Ureidoalkyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Ureidoalkyl}$, $(C_5\text{-}C_6)\text{Cycloalkenyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylaminosulfonyl}$ oder $D[(C_1\text{-}C_4)\text{alkylaminosulfonyl}]$, wobei jeder der hierzugenannten 24 Reste unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carboxy, Cyano, Thiocyanato, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkonyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Cycloalkoxy}$

R° ist vorzugsweise H, OH, NH_2 , Halogen, CH_3 oder CF_3

In den erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen (I) ist vorzugsweise G eine divalente geradketige gesättigte oder ungesättigte

Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen vorzugsweise 4 bis 6 C-

Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH_2 -Gruppen jeweils unabhängig voneinander durch O oder S, vorzugsweise O ausgetauscht sind,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder wie oben genannt substituiert ist, vorzugsweise unsubstituiert oder

(a) durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 4 gleiche oder

verschiedene Reste aus der Gruppe Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel $R^2R^3C=$ und Reste der Formel L*

substituiert ist, wobei R^1 , R^2 , R^3 und L* die genannte Bedeutung haben oder

wie weiter unten definiert sind.

(b) zwei oder vier Substituenten tragt, von denen jeweils zwei zusammen mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 6

C-Atomen vorzugsweise 1,2 Cyclopentylén, 1,3-Cycloopenylén, 1,2-

Cyclononylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Phenylen 1,3-

Phenylen oder 1,4-Phenylen, oder einen heterocyclischen gesättigten oder

partiell ungesättigten Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen

heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei im Fall eines Heteroatoms die Heteroatome, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Heteroatome, aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der jeweilige Ring noch einen ankondensierten carbocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen

oder einen ankondensierten heterocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen und 1, 2 oder 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S aufweisen kann und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 3

gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Nitro, von Wasserstoff

verschiedene Reste der Formel R¹, Reste der Formel L* und Oxo substituiert

Ist, wobei R^1 und L* die genannte Bedeutung haben oder wie weiter unten definiert sind,

(c) Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) und (b) gemeinsam aufweist

In den erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen (I) bedeuten vorzugsweise L, L* unabhängig voneinander jeweils OR^4 , SR^4 , CN , Tetrazolo,

$\text{C}(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$, Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², wobei R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z¹ und Z² weiter unten definiert ist und wobei L über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, vorzugsweise O, mit der Brücke G cyclisch verbunden sein kann,

den Rest der Formel COOR⁸, CS-OR⁸, CO-SR⁸, CO-NR⁹-S(=O)₂-R⁸, CO-NR¹⁰R¹¹, CS-NR¹⁰R¹¹, CO-R¹², CS-R¹², SO-R¹², SO₂R¹², SO₃R⁸

$\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, P(=O)(OR³)(OR⁴), P(=O)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=O)(R¹⁵)(OR¹⁴), P(=O)(R¹⁵)(OR¹³), P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), P(=S)(OR¹³)(NR¹⁹R¹¹) oder

P(=S)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), vorzugsweise den Rest der Formel COOR⁸, CO-NR⁹-SO₂R⁸, CO-NR¹⁰R¹¹, CS-NR¹⁰R¹¹, SO₂NR⁹COOR¹², CO-R¹⁷, SO-R¹⁷, SO₂R¹⁷, SO₃R⁶

$\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, P(=O)(OR³)(OR⁴), P(=S)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=O)(R¹⁵)(OR¹⁴), P(=O)(OR¹³)(NR¹⁰R¹¹), P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), P(=S)(OR¹³)(NR¹⁹R¹¹) oder

P(=S)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), den Rest der Formel COOR⁸, CO-NR⁹-SO₂R⁸, CO-NR¹⁰R¹¹, CS-NR¹⁰R¹¹, SO₂NR⁹COOR¹², $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, P(=O)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), insbesondere P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), den Rest der Formel COOR⁸, CO-NR⁹-SO₂R⁸, CO-NR¹⁰R¹¹, CS-NR¹⁰R¹¹, SO₂NR⁹COOR¹², $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, P(=O)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=S)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=O)(OR¹³)(NR¹⁰R¹¹), P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), oder

Z² den Rest der Formel COOR⁸, CS-UR⁹, CO-SR⁸, CS-SR⁸, C(=N)-R⁵-SO₂-R⁹, CO-NR¹⁰R¹¹, CS-NR¹⁰R¹¹, CO-R¹², CS-R¹², SO-R¹², SO₂R¹², SO₃R⁹, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, P(=O)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=S)(OR¹³)(OR¹⁴), P(=O)(R¹⁵)(OR¹⁴), P(=O)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), P(=S)(OR¹³)(NR¹⁹R¹¹) oder

30 P(=S)(NR¹⁰R¹¹)(NR¹⁶R¹⁷), vorzugsweise

Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH_2 -Gruppen jeweils unabhängig voneinander durch O oder S, vorzugsweise O ausgetauscht sind oder eine Brücke der Formel $\text{W}^1\text{-Cyclo-}\text{W}^2$, worin W^1, W^2 unabhängig voneinander eine direkte Bindung $\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{OCH}_2$, $\text{SCH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{OCH}_2, \text{CH}_2\text{SCH}_2, \text{OCH}_2\text{CH}_2$ oder SCH_2CH_2 und "Cyclo" 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,2-Naphthylen, 1,3-Naphthylen, 1,4-Naphthylen, 1,2-Tetrahydronaphthylen, 1,3-Tetrahydronaphthylen, 1,4-Tetrahydronaphthylen, 1,2-Cyclopentyliden, 1,3-Cyclopentyliden, 1,2-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexylen, Tetrahydrofuran-2,5-diyl (Oxolan), Tetrahydrothiophen-2,5-diyl, 2,5-Dihydrofuran-2,5-diyl oder 2,5-Dihydrothiophen-2,5-diyl bedeuten, wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder

durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 4, gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe von Wasserstoff, verschiedene Reste der Formel R¹, Reste der Formel R²R³C = und Reste der Formel L * substituiert ist, wobei R¹, R², R³ und L * wie oben oder weiter unten definiert sind, oder zusätzlich oder alternativ dazu über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist

R^{17} bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C_1-C_4) Alkyl, (C_2-C_4) Alkenyl, (C_2-C_4) Alkinyl, (C_3-C_6) Cycloalkyl, (C_3-C_6) Cycloalkenyl, Phenyl oder Heterocycl, wobei jeder der letzten genannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, (C_1-C_4) Alkanoyl, (C_1-C_4) Alkanoylamino, Benzoylamino, (C_1-C_4) Alkanoyloxy, (C_1-C_4) Alkanoylthio, $[(C_1-C_4)Alk\text{-}O]carbonyl$, Mono(C_1-C_4)alkylamino, Di(C_1-C_4)alkylamino, $(C_1-C_4)Alk\text{-}Ylithio$, $(C_3-C_4)Alk\text{-}Ylthio$, $(C_3-C_4)Alk\text{-}Yl(sulfinyl)$, $(C_1-C_4)Alk\text{-}Yl(sulfonyl)$, $(C_1-C_4)Alk\text{-}OXY$, $(C_3-C_4)Alk\text{-}OXY$, $(C_3-C_4)Alk\text{-}OXY$.

(C₃-C₉)Cycloalkoxy, (C₃-C₉)Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Haloalkenyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₂-C₄)Haloalkenyl, (C₂-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy/(C₁-C₄)alkyl substituiert ist, wobei Heterocycl ein heterocyclischer gesättigter oder ungesättigter Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Ring mit 5 oder 6 Ringatomen und jeweils 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S und wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloketoxyl, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy/(C₁-C₄)alkyl sind besonders bedeuten R⁴, R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkinyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl oder Phenyl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amin, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, (C₁-C₃)Alkanoylamino, Benzoylamino, (C₁-C₄)Alkanoyloxy, (C₁-C₄)Alkanoylthio, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₂-C₄)Alkenylthio, (C₂-C₄)Alkinyloxy, (C₃-C₄)Alknyloxy, Phenyl, substituierte Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy/(C₁-C₄)alkyl substituiert ist, wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit

vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S oder Heteroaryl aus der Gruppe Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl und Triazolyl ist und

wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkyltrifluoromethyl, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl und (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl, C₁-C₄alkyl sind

besonders bedeuten

R⁴, R⁵, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C₁-C₄)Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, wie CF₃, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl, wie CH₂OH, oder CN (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl, wie Acetoxy, (C₁-C₄)alkyl, wie Dimethylaminomethyl, Di(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl, wie Dimethylaminomethyl, (C₁-C₄)Alkyloxy(C₁-C₄)alkyl, wie CH₃SCH₂, (C₁, C₄)Alkoxycarbonyl, wie Methoxymethyl, Dimethoxymethyl oder Ethoxymethyl, oder Benzyl oder Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Hydroxylalkyl und (C₁-C₄)Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkyl sind

sondere bedeuten R' : R^{10} , R^{11} , R^{16} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C_1-C_4) Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, wobei jeder der letztergenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen substituiert ist.

OR⁴, SR⁴, CN Tetrazolo C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷), -Z¹, -O-Z², -S-Z², insbesondere OR⁴, CN, -Z¹, -O-Z² oder -NH-Z², wobei R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z¹ und Z² eine der genannten bevorzugten Bedeutungen haben,

	Insbesondere bedeutet	
L	Hydroxy, Carboxy, [(C ₁ -C ₄)Alkyl]oxy, -carbonyl, CONH ₂ , [(C ₁ -C ₄)Alkyl]amino]-carbonyl, [(C ₁ -C ₄)Alkyl]sulfonylamino]-carbonyl, wie CONHSO ₂ CH ₃ oder CONHSO ₂ C ₂ H ₅ , oder [(C ₁ -C ₄)Haloalkyl]sulfonylamino]-carbonyl, [Cyano(C ₁ -C ₄)alkyl]sulfonylamino]-carbonyl, (C ₁ -C ₄)Alkylsulfonylamino, (C ₁ -C ₄)Haloalkylsulfonylamino, Cyano-(C ₁ -C ₄)alkylsulfonylamino, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy, wie Acetyl- _o -y, oder Benzoyl- _o -y, [(C ₁ -C ₄)Alkyl]oxy, wie Methoxycarbonyloxy, oder [(C ₁ -C ₄)Alkyl]aminocarbonyloxy, (C ₁ -C ₄)Alkoxycarbonyloxy, (C ₁ -C ₄)Alkylthio, (C ₁ -C ₄)Alkanoylaminosulfonyl, wie SO ₂ NHCOC ₂ H ₅ oder SO ₂ NHCOC ₂ H ₅ odd [(C ₁ -C ₄)Alkoalkyl]-carbonylaminosulfonyl,	
5	[(C ₁ -C ₄)Alkoxycarbonyl]aminosulfonyl, wie SO ₂ NHCOCOOCH ₃ , oder SO ₂ NHCOOC ₂ H ₅ , oder [(C ₁ -C ₄)Haloalkoxycarbonyl]aminosulfonyl, SO ₂ NH Di[(C ₁ -C ₄)alkyl]aminosulfonyl, P(=O)(OH) ₂ , P(=O)(OR) ₂ , oder P(=O)(OH)(OR'), wobei in den letzten genannten beiden Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C ₁ -C ₄)Alkyl, (C ₁ -C ₄)Haloalkyl, (C ₁ -C ₄)Hydroxyalkyl, (C ₁ -C ₄)Alkanoyl/(C ₁ -C ₄)alkyl, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy(C ₁ -C ₄)alkyl oder Phenyl ist.	
10	Ganz besonders bedeutet	
15	Hydroxy, Carboxy, [(C ₁ -C ₄)Alkoxyl]-carbonyl, wie Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, [(C ₁ -C ₄)Alkylsulfonylamino]-carbonyl, wie CONHSO ₂ CH ₃ oder CONHSO ₂ C ₂ H ₅ , oder [(C ₁ -C ₄)Haloalkyl]sulfonylamino]-carbonyl, [(C ₁ -C ₄)Alkanoyl]sulfonylamino, (C ₁ -C ₄)Alkylsulfonylamino, Cyanomethylsulfonylamino, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy, oder Benzoyloxy, SO ₂ NH ₂ , P(=O)(OH) ₂ , P(=S)(OH) ₂ , P(=O)(OR') ₂ oder P(=O)(OH)(OR'), wobei in den letzten genannten beiden Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C ₁ -C ₄)Alkyl, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy(C ₁ -C ₄)alkyl oder Phenyl ist.	
20	Ganz besonders bedeutet	
25	Hydroxy, Carboxy, [(C ₁ -C ₄)Alkoxyl]-carbonyl, wie Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, [(C ₁ -C ₄)Alkylsulfonylamino]-carbonyl, wie CONHSO ₂ CH ₃ oder CONHSO ₂ C ₂ H ₅ , oder [(C ₁ -C ₄)Haloalkyl]sulfonylamino]-carbonyl, [(C ₁ -C ₄)Alkanoyl]sulfonylamino, Cyanomethylsulfonylamino, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy, oder Benzoyloxy, SO ₂ NH ₂ , P(=O)(OH) ₂ , P(=S)(OH) ₂ , P(=O)(OR') ₂ oder P(=O)(OH)(OR'), wobei in den letzten genannten beiden Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C ₁ -C ₄)Alkyl, (C ₁ -C ₄)Alkanoyloxy(C ₁ -C ₄)alkyl oder Phenyl ist.	
30		

Weiter bevorzugt ist:

- L Hydroxy Carboxy, $[(C_1-C_4)Alkoxy]-carbonyl$, Methoxycarbonyl,
Ethoxy-carbonyl, CONH₂, CONHSO₂CH₃, CONHO₂C₂H₅, Acetoxy oder
Benzoyloxy, SO₂NH₂, P(=O)(OH)₂, P(=S)(OH)₂, P(=O)(OR)₂, worin R' =
Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl,
Phenyl oder (C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl ist.

Vorzugsweise bedeutet L' einen Rest aus der Gruppe der für L definierten bevorzugten Reste, insbesondere OR⁴, -O-Z² oder -S-Z², insbesondere OR⁴ oder -O-Z², wobei R⁴ und Z² eine der genannten bevorzugten Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt bedeutet L' = Hydroxy, (C₁-C₅)Alkanoyloxy, wie Acetoxy, oder Benzoyloxy, $[(C_1-C_4)Alkoxy]-carbonyl$, wie Methoxycarbonyloxy, oder (C₁-C₄)Alkoxy (C₁-C₄)Allylthio oder (C₁-C₄)Hydroxymethoxy, insbesondere Hydroxy oder Acetoxy

Besonders bevorzugt stellt die Gruppe G-L inklusive Substituenten einen Rest eines cyclischen Zuckermoleküls, insbesondere der Rest von Ribosefuranosyl dar.

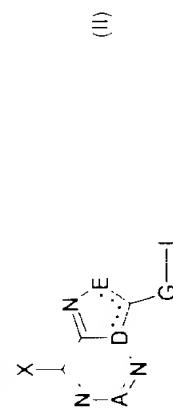
Besonders bevorzugt sind auch die jeweiligen Salze der oben bevorzugt genannten sauren Reste

Bevorzugt sind Verbindungen (I), in denen Kombinationen von zwei oder mehreren der bevorzugt genannten Resten enthalten sind

Besonders bevorzugt stellen die allgemein definierten Reste in Formel (I) auch die in den Ausführungsbeispielen und Tabellenbeispielen spezifisch erwähnten Reste dar, insbesondere in den in den genannten Beispielen erwähnten Kombinationen von bevorzugten Resten

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Salze, Tautomere und Wasseradditionsverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel (II),



worin X eine Abgangsgruppe darstellt, zur Verbindung der Formel (I)

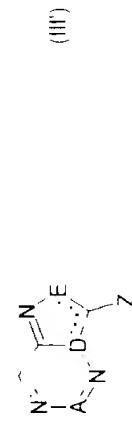
reduziert oder

b) eine Verbindung der Formel (III),



worin X eine Abgangsgruppe darstellt und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, zur Verbindung der Formel (III).

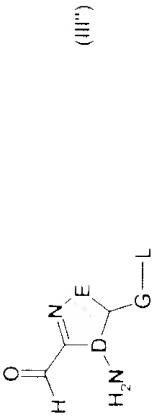
10



worin X eine Abgangsgruppe darstellt und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, zur Verbindung der Formel (III).

15

- c) eine Verbindung der Formel (III'), worin Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, an der Gruppe Z modifiziert, so daß die Verbindung (I) erhalten wird, oder
- d) im Falle, daß A eine Gruppe der Formel C-R ist, eine Verbindung der Formel



(III'').

anschließend durch Reduktion mit Raney-Nickel zur Verbindung (I) umgesetzt werden. Entsprechendes gilt auch für die Herstellung der Verbindung (III). X=Cl aus dem Keton (III-a) [= Verbindung wie (II-a), doch G-L durch Rest Z ausgetauscht] und dessen Umsetzung zum entsprechenden Thioketon (III-a'),

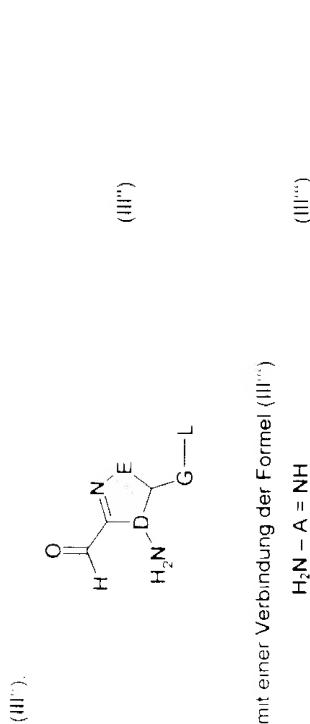
- 5 vgl. Methoden nach R. A. Long et al., J. Chem. Soc. (C) (1971) 2443 und R. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231; J. J. Füx et al., J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 1669 und K. Poreba et al., Acta Pol. Pharm. Drug Research 51 (1994) 355-358.

- 10 Die Verbindungen der Formel (II) und (III) mit X = Alkyliothio, beispielsweise Methylthio, können ebenfalls durch Reduktion mit Raney-Nickel zur Verbindung (I) umgesetzt werden. Die Methylthio-Verbindung ist aus dem genannten Thioketon (II-a') durch Deprotonierung, z. B. mit Natriumhydrid, und Alkylierung mit Methyljodid erhältlich.

- 15 vgl. Methoden nach R. A. Long et al., J. Chem. Soc. (C) (1971) 2443; R. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231; A. Hampton et al., J. Am. Chem. Soc. 78 (1956) 5695 und R. J. Rousseau et al., J. Med. Chem. 15 (1972) 214

- 20 Analog zur Methylthio-Verbindung gelingt die Methode mit Raney-Nickel auch mit dem entsprechenden Seleno-Verbindung (II) und (III). X = SeCH₃. Letztere Verbindung kann aus der Chloroverbindung (III), X=Cl durch Umsetzung mit Selenharnstoff Se=C(NH₂)₂, Deprotonierung mit Natriummethanolat und Alkylierung mit Methyljodid hergestellt werden; vgl. J. A. Milne et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1972) 2677

- 25 Eine weitere Alternative geht über die Verbindung (II) oder (III) mit X = Amino, wobei die Aminogruppe durch Umsetzung mit Butylnitrit in THF reduktiv entfernt werden kann. Die Aminoverbindung kann aus dem Keton (II-a) oder (III-a) oder aus der Methylthio-Verbindung (II) oder (III), jeweils X = SCH₃, durch Umsetzung mit NH₃ erhalten werden; G. H. Milne et al., J. Chem. Soc. (C) 1971, 2443; K. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231 und V. Nair et al., Synthesis (1984) 401



wobei in den Formeln (II), (III), (III') und (III'') die Symbole A, D, E, G, L und R, wenn nicht ausdrücklich anders definiert, wie in Formel (I) definiert sind.

- 10 Für die Reduktion der Verbindung (II) zur Verbindung (I) oder der Verbindung (III) zur Verbindung (III') kommen mehrere Methoden in Betracht:
- 15 Beispielsweise kann im Falle X = Halogen, wie Chlor, unter Bedingungen einer katalytischen Hydrierung, z. B. mit H₂/Pd, das Chloratom reduktiv gegen ein Wasserstoffatom ausgetauscht werden; vgl. Methode nach G. H. Milne et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1972) 2677. Die Verbindung der genannten Formel (II) mit X = Chlor kann dabei aus der Verbindung (II) mit X = OH, welche in der Ketoform (II-a) vorliegt,



- 20 durch Umsetzung mit POCl₃ erhalten werden. Das entsprechende Thioketon [= Verbindung (II-a')] kann aus der Verbindung (II-a) durch Umsetzung mit P₂S₅ oder aus der Verbindung (II), X = Cl, durch Umsetzung mit Thioharnstoff erhalten und

Eine weitere Alternative verwendet die Verbindung (III) oder (III') mit jeweils $\text{X} = \text{NH}_2$, wobei die Hydrazino Gruppe durch Umsetzung mit Quicksilber

Wobei die Hydrazinogruppe durch Umsetzung mit Quecksilber(II)-chlorid entfernt werden kann. Die Hydrazinoverbindung kann ebenfalls der Chlorverbindung (III), jeweils $X = Cl$, oder aus der Methylthio-verbindung (II) oder (III), jeweils $X = S-CH_3$, durch Umsetzung mit Hydrazin abtitriert werden.

$\lambda = \text{SCI}_3$, auch Umsetzung mit Hydratzin erhalten werden; vgl.

G H Milner et al. J Chem Soc (C), 1971, 2443; C. B. Reese et al., Tetrahedron, 30 (1994) 9195 und C. C. Tzeng et al. J Chem Soc Perkin Trans I, 1994, 2253

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) werden die Verbindungen der Formel (III), wobei Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, an der Gruppe Z so modifiziert, daß die Verbindung (I) mit der gewünschten Gruppe G-L Verbindung (I) erhalten wird. Für die Derivatisierungsreaktionen stehen dem Fachmann ein breite Palette allgemein bekannter oder üblicher Methoden zur Verfügung.

Von besonderem Interesse sind die Gruppen der Formel Z, aus denen der Rest G-L durch Abspaltung von Schutzgruppen an Hydroxylgruppen oder Aminogruppen und/oder durch Acylierung mit einer organischen Säure oder Umsetzung mit einer anionorganischen Säure oder einem Säurederivat davon erhalten wird

Ein Beispiel ist die Abspaltung einer oder mehrerer Tri(alkyl/phenyl)silylgruppen aus entsprechenden Verbindungen (III'), in denen Z ein oder mehrere Tri(alkyl/phenyl)silyloxygruppen enthalten, zu Verbindungen (I), in denen L eine Hydroxygruppe bzw. G weitere Hydroxygruppen enthält. Die Abspaltung gelingt nach üblichen Methoden, z. B. in vielen Fällen mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem organischen Lösungsmittel. Die erhaltenen Verbindung (I) kann anschließend weiter modifiziert werden, beispielsweise durch Phosphorylierung oder Acylierung zu Verbindungen (I'), in denen L eine Phosphatestergruppe oder eine Acyloxygruppe darstellt.

Weitere Schutzgruppen sind die 1,3-Dioxolane, Benzylether, Aclylate, Ether, Tetrahydropyranether, vorzugsweise Schutzgruppen, die in der Zuckerchemie üblich oder bekannt sind, vgl. J Falbe, M Regitz (Ed.), Römpf Chemie Lexikon, 9. Auflage, Bd. 5 (1992), Abschnitt "Schutzgruppen" und dort zitierte Literatur). Vorrangswise stellt Z einen Rest eines natürlichen Zuckers, insbesondere

Ribosyresten, der an einer oder mehreren Hydroxygruppen noch mit Sulfatgruppen modifiziert ist.

Eine weitere Synthesemöglichkeit für Verbindungen (I), in denen A eine Gruppe darstellt, die aus einem zentralen Atom besteht, das mit vier weiteren Atomen verknüpft ist.

Formel C-R ist bestellt im Aufbau des heterocyclischen Sechsring ausgehend von einer Verbindung der Formel (III'), die mit einer Verbindung der Formel (III'') ($\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{NH}$ mit A gleich CR) unter kondensierenden Bedingungen zum Bicyclus

卷之三

Wasseradditionsverbindungen auf Basis der Verbindungen der Formel (I) können durch Addition von Wasser unter Wassrig sauren bis neutralen Verbindungen umgesetzt werden. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators und Maßnahmen zur Entfernung oder zum Abfangen des Reaktionswassers und eines Moläquivalents Ammoniak.

Zur Herstellung der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (1) kommen folgende Säuren in Frage: Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, weiterhin Phosphorsäure, Salpetersäure, erhalten werden.

Schwefelsäure, mono- oder bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäure wie Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Sorbinsäure oder Milchsäure, sowie Sulförsäuren wie p-Toluolsulfosäure oder 1,5-Naphthalen-disulfosäure. Die Säureadditionsverbindungen der Formel (I) können in einfacher Weise nach den üblichen Salzbildungsmethoden, z.B. durch Lösen einer Verbindung der Formel (I) in Wasser oder einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Aceton, Methylchlorid oder Petrolether oder entsprechenden wäßrig-organischen Lösungsmitteln und Hinzufügen der Säure bei Temperaturen von 0 bis 100 °C.

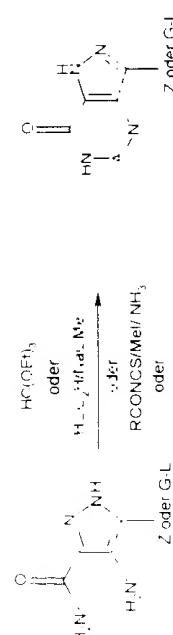
Die Basenadditionsalze der Verbindungen der Formel (1) werden vorzugsweise in erhalten werden. Die Isolierung und Reinigung gelingt in bekannter oder üblicher Weise, z.B. in einfacher Weise durch Abfiltrieren und gegebenenfalls Waschen mit einem inerten organischen Lösemittel.

inerten polaren Lösungsmitteln wie z.B. Wasser, Methanol oder Aceton bei Temperaturen von 0 bis 100 °C hergestellt. Geeignete Basen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salze sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie Kaliumcarbonat, Alkali- und Erdalkalihydroxide, z.B. NaOH oder KOH oder Erdalkalihydroxide, z.B. NaH, Alkali- und Erdalkalikoholate, z.B. Natriummethanolat, Kalium-tert. Butylat, oder Ammoniak oder Ethanolamin.

- 5 Vorstufen der Formel (III), (II-a), (III) oder (III-a) mit jeweils D = C und E = N können wie folgt nach Schema 1, Schema 2, Schema 3 bzw. Schema 4 erhalten werden:

O

Schema 1



5 Me = Methyl, Et = Ethyl

- Die im Schema 1 bezeichneten Reaktionen sind bekannt oder können analog der bekannten Reaktionen durchgeführt werden, vgl J. G. Buchanan et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1986) 1267; A. F. Lewis et al., J. Am. Chem. Soc 104 (1982) 1073; J. W. Hennen et al., J. Org. Chem., 50 (1985) 1741; G. A. Ivanovics et al., J. Org. Chem. 39 (1974) 3651 und B. Rayner et al., J. Heterocycl. Chem. 10 (1973) 417 und jeweils dort zitierte Literatur. Mit Orthoformat oder Amidsäure wird das Produkt erhalten, in dem A = CH bedeutet. Die Variante mit R-CO-N=C=S, Iodmethan und Ammoniak ergibt das Produkt mit A = -C-NH2, und unter Verwendung von Natriumnitrit resultiert ein Produkt mit A = N

- 5
- Die im Schema 1 bezeichneten Reaktionen sind bekannt oder können analog der bekannten Reaktionen durchgeführt werden, vgl J. W. Hennen et al., J. Org. Chem., 50 (1985) 1741 und G. J. Ellames et al., J. Chem. Soc. Perk Trans I, (1985) 2087 und dort zitierte Literatur beschrieben.

Schema 2

5 Et = Ethyl, Ac = Acetyl

Die im Schema 2 bezeichneten Reaktionen sind bekannt oder können analog der bekannter Reaktionen durchgeführt werden, vgl G. J. Ellames et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, (1985) 2087; J. Wiertzowski et al., J. Chem. Acta Biochimica Polonica 27 (1980) 35 und L. Kalvoda, Coll. Czech. Chem. Commun. 43 (1978) 1431 und dortige Zitate. Der Ringschluß zur Ketoverbindung des Typs (III-a) oder (III-a) ist demnach mit Formamid oder Formamidin/Fässigsäure möglich

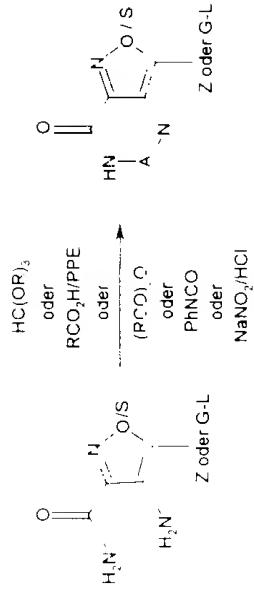
10 Perk. Trans. I, (1985) 2087; J. Wiertzowski et al., J. Chem. Acta Biochimica Polonica 27 (1980) 35 und L. Kalvoda, Coll. Czech. Chem. Commun. 43 (1978) 1431 und dortige Zitate. Der Ringschluß zur Ketoverbindung des Typs (III-a) oder (III-a) ist demnach mit Formamid oder Formamidin/Fässigsäure möglich

15 Schema 3

5

- Die Reaktion gemäß Schema 3 zur Aminoverbindung des Typs (III) und (III) ist beispielweise in J. W. Hennen et al., J. Org. Chem., 50 (1985) 1741 und G. J. Ellames et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans. I, (1985) 2087 und dort zitierte Literatur beschrieben.

Schema 4



In Schema 4 sind mehrere Alternativen zur Herstellung der Verbindungen des Typs (II-a) und (III-a), wobei E = O oder S bedeutet, zusammengefaßt. Zur Herstellung mit Trialkyldithoformiat ($A = \text{CH}$) oder Carbonsäuren

$\text{RCO}_2\text{H}/\text{Polyphosphorsäureethylester (PPE)}$, wobei im Produkt A = CR ist, siehe beispielsweise K. Poreba et al., *J. Farmaco* 49 (1994) 529.

Verbindungen mit einem Thiiazolring werden nach der Methode mit

Trialkyldithoformiat oder mit Phenylisocyanat PhNCO in S. A. El Maaty et al., *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 29 (1991) 41 bzw. S. A. El Maaty et al., *Egypt J. Pharm. Sci.* 34 (1993) 421 beschrieben. Die Methode mit Natrumannitrit wurde bereits in Schema 1 erwähnt und ergibt Verbindungen mit $A = \text{N}$

Vorstufen der Formel (II-a), (II), (III) oder (III-a) mit jeweils D = N und E = N oder $\text{C}-\text{R}^\circ$ können wie folgt nach Schema 5, Schema 6 und Schema 7 erhalten werden

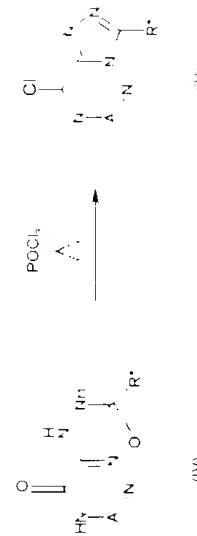
Schema 5
 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}' + \text{D-E-N} \xrightarrow{\Delta} \text{Product}$
 Reagents: $\text{D} = \text{N}$ oder $\text{E} = \text{C}-\text{L}$
 Product: $\text{A}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}' - \text{Z}$ oder G-L

Zur Herstellung von Verbindungen (II) oder (III) mit jeweils X = Al-yithio und mit einem ankondensierten Imidazolring, d. h. $\text{D} = \text{N}$ und $\text{E} = \text{CH}$. (summarisch mit Formel (V)), $\text{R}^\bullet = \text{G-L}$ oder Z bezeichnet), eignet sich die Reaktion gemäß Schema 7.

Der Ringschluß gemäß Schema 5 zum ankondensierten Triazolring gelingt durch Erhitzen, beispielsweise auf bis 200°C in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Ethylenglycol; siehe beispielsweise B. K. Bhattacharya et al., *J. Heterocycl. Chem.* 30 (1993) 1341, K. Ramasamy et al., *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2231 und T. S. Rao et al., *Nucleosides Nucleotides*, 14 (1995) 1601

Entsprechende chlorsubstituierte Verbindungen können unter Zusatz von Chlorierungsmittel bei der thermischen Cyclisierung erhalten werden (siehe Schema 6). Diese Variante und die Chlorverbindungen der (II) und (III) mit jeweils X gleich Chlor (summarisch mit Formel (V)), $\text{R}^\bullet = \text{G-L}$ oder Z bezeichnet), sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erforschung

Schema 6

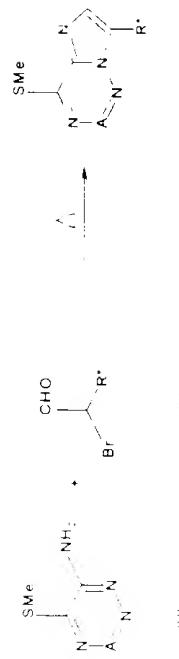


Die Variante nach Schema 6 wird beispielsweise durch Erhitzen einer Lösung der Ausgangsverbindung in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Chlorierungsmittel wie SO_2Cl_2 , PCl_5 , PCl_3 oder direkt ohne zusätzliches Lösungsmittel in Mischung mit vorzugsweise flüssigen Chlorierungsmiteln wie Phosphoroxychlorid bei geeigneten Temperaturen, beispielsweise 0 bis 200°C , vorzugsweise 50 bis 160°C , insbesondere mit POCl_3 bei Reaktionstemperaturen bis zur Rückflußtemperatur durchgeführt.

Zur Herstellung von Verbindungen (II) oder (III) mit jeweils X = Al-yithio und mit einem ankondensierten Imidazolring, d. h. $\text{D} = \text{N}$ und $\text{E} = \text{CH}$. (summarisch mit Formel (V)), $\text{R}^\bullet = \text{G-L}$ oder Z bezeichnet), eignet sich die Reaktion gemäß Schema 7.

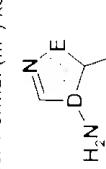
(V), $\text{D} = \text{N}, \text{E} = \text{N}$

Schema 7



Die Reaktion kann beispielsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol oder Xylool in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat durchgeführt werden. Das Reaktionswasser läßt sich im letztgenannten Fall azeotrop entfernen. Die Ringschlußreaktion gemäß Schema 7 und deren Endprodukte sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung

0 Die Verbindungen der Formel (III') können aus Verbindungen der Formel



durch Formylierung erhalten werden. Die Ausgangsverbindungen sind durch übliche Ringaufbaureaktionen zugänglich.

5 Letzgenannte Ringaufbaureaktionen und andere Synthesewege zu den gewünschten heterocyclischen Systemen sind beschrieben in M. A. E. Shaban, Advances in Heterocyclic Chemistry 1993, 70, 163. Methoden zur Herstellung der Reste der Formel G-L und Z sind den bereits genannten Druckschriften, in US-A-5.731.432, in M. D. Erion et al., J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 308 sowie in den 10 Herstellungsbeispielen (siehe weiter unten).

Mit den in den vorstehenden Verfahrensvarianten bezeichneten 'inerten Lösungsmitteln' sind jeweils Lösungsmittel gemeint, die unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen inert sind, jedoch nicht unter beliebigen

Reaktionsbedingungen inert sein müssen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren Wasseradditionsverbindungen und derer Salze werden im folgenden zusammengefaßt als "Verbindungen (I)" oder "erfindungsgemäße Verbindungen" bezeichnet.

- 5 Eine Kollektion aus Verbindungen (I), die nach den obengenannten Verfahren synthetisiert werden können, können zusätzlich in parallelisierter Weise hergestellt werden, wobei dies in manueller, teilweise automatisierter oder vollständig automatisierter Weise geschehen kann. Dabei ist es möglich, sowohl die Reaktionsdurchführung, die Aufarbeitung oder die Reinigung der Produkte bzw. Zwischenstufen zu automatisieren. Insgesamt wird hierunter eine Vorgehensweise verstanden, wie sie beispielsweise durch S. H. DeVitt in "Annual Reports in Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity Automated Synthesis", Band 1, 15 Verlag Escam, 1997, Seite 69 bis 77 beschrieben wird.
- 7 Ur parallelisierten Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung können eine Reihe von im Handel erhältlichen Geräten verwendet werden wie sie beispielsweise von den Firmen Stem Corporation, Woodrolfe Road, Tollesbury, Essex, CM9 8SE, England oder H + P Labortechnik GmbH, Bruckmannring 28, 85764 Oberschleißheim, Deutschland angeboten werden. Für die parallelisierte Aufreinigung von Verbindungen (I) oder von bei der Herstellung anfallenden Zwischenprodukten stehen unter anderem Chromatographieapparaturen zur Verfügung, beispielsweise der Firma ISCO, Inc., 4700 Superior Street, Lincoln, NE 68504, USA. Die aufgeföhrten Apparaturen ermöglichen eine modulare Vorgehensweise, bei der die einzelnen Arbeitsschritte automatisiert sind, zwischen den Arbeitsschritten jedoch manuelle Operationen durchgeführt werden müssen. Dies kann durch den Einsatz von teilweise oder vollständig integrierten Automationssystemen umgangen werden, bei denen die jeweiligen Automationsmodule beispielsweise von Roboter bedient werden. Derartige Automationssysteme können zum Beispiel von der Firma Zymark Corporation.

Zymark Center, Hopkinton, MA 01748, USA bezogen werden.

Neben den beschriebenen Methoden kann die Herstellung von Verbindungen (I) vollständig oder partiell durch Festphasen unterstützte Methoden erfolgen. Zu diesem Zweck werden einzelne Zwischenstufen oder alle Zwischenstufen der Synthese oder einer für die entsprechende Vorgehensweise angepaßten Synthese an ein Syntheseharz gebunden. Festphasen unterstützte Synthesemethoden sind in der Fachliteratur hinreichend beschrieben, z. B.: Barry A. Bunin in "The Combinatorial Index", Verlag Academic Press, 1998.

Die Verwendung von Festphasen unterstützten Synthesemethoden erlaubt eine Reihe von literaturbekannten Protokollen, die wiederum manuell oder automatisiert ausgeführt werden können. Zum Beispiel kann die "Teebeutelmethode" (Houghten, US 4,631,211; Houghten et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1985, 82, 5131 - 5135) mit Produkten der Firma IORI, 11149 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA teilweise automatisiert werden. Die Automatisierung von Festphasen unterstützter Parallelsynthese gelingt beispielsweise durch Apparaturen der Firmen Argonaut Technologies, Inc., 887 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, USA oder MultiSynTech GmbH, Wülener Feld 4, 58454 Witten, Deutschland.

Die Herstellung gemäß der hier beschriebenen Verfahren liefert Verbindungen (I) in Form von Substanzkollektionen oder -bibliotheken. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Bibliotheken der Verbindungen (I), die mindestens zwei Verbindungen (I) enthalten und deren Vorproduktien

- 5 Die Verbindungen (I) hemmen die Aktivität des Enzyms AMPDA, wie sie in höheren Lebewesen, unter anderem Mensch, Tier und Pflanzen vorkommen, direkt oder zumindest indirekt unter physiologischen Bedingungen, wo sie als Vorstufen von direkter Wirkungen: Enzyminhibitoren in letztere umgewandelt werden. Viele Verbindungen (I) hemmen nach Applikation unter physiologischen Bedingungen auch das Enzym ADA, das in Mensch und Tier nachweislich vorkommt. Unter physiologischen Bedingungen sind nicht nur Beobachtungen *in vivo*, sondern
- 10 Wegen, Plätzen, Pflasterzwischenräumen, Bahndammen usw. ein.
- allgemein solche umfaßt, bei denen Phosphorylierungen und Hydroyesen ablaufen können.
- Die Enzyme der unterschiedlichen Organismen haben die Substrate Adenosinmonophosphat bzw. Adenosin gemeinsam. Im Allgemeinen weisen die Enzyme AMPDA oder ADA in Abhängigkeit der Organismen jedoch Unterschiede in der Aminosäuresequenz und damit der Struktur auf. Die Verbindungen (I) hemmen direkt oder indirekt die Enzyme AMPDA und ADA in verschiedenen Arten von Lebewesen. Beispielsweise können Hemmwirkungen nach Standardmethoden für Enzymtests an den Enzymen AMPDA oder ADA beobachtet werden, die aus Geweben von Kaninchen oder Rindern stammen. Ferner werden Hemmwirkungen an AMPDA beobachtet, die aus Pflanzenarten wie der Erbsen gewonnen werden. Diese Inhibitionen von 50 Prozent der Enzymaktivität liegen dabei in der Regel bei einer Konzentration (IC_{50}) von bis zu 1000 $\mu\text{mol/l}$, vorzugsweise bis zu 500 $\mu\text{mol/l}$. Insbesondere bis zu 50 $\mu\text{mol/l}$.
- 15 Durch die Hemmung des Enzyms und durch gegebenenfalls weitere, im Detail noch unbekannte Eigenschaften der einzelnen Verbindungen (I) werden biologische Wirkungen der Verbindungen (I) in einem breiten Anwendungsfeld beobachtet.
- 20 Die direkte oder indirekte Inhibitionswirkung (Enzymhemmung) kann beispielsweise zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenzuwuchs oder zur Bekämpfung von Schadpflanzen in Nutzpflanzenkulturen, die gegenüber dem Inhibitor natürlicherweise tolerant sind oder durch besondere Maßnahmen wie Mutation und Selektion der toleranten Mutanten oder mittels der Gentechnik als tolerante Pflanzen erhalten worden sind.
- 25 Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der Verbindungen (I) als Herbizide für den Einsatz in Landwirtschaft, Gartenbau oder industriellem Bereich im nichtselektiven oder selektiven Einsatz. Dies schließt beispielsweise auch eine Anwendung zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenzuwuchs in Plantagen wie Obst-, Kautschuk oder Olbaumplantagen oder auf Nictikulturland wie Wegen, Plätzen, Pflasterzwischenräumen, Bahndammen usw. ein.

allgemein solche umfaßt, bei denen Phosphorylierungen und Hydroyesen ablaufen

Die Verbindungen (!) weisen eine ausgezeichnete herbizide Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum wirtschaftlich wichtiger mono- und dikotyler Schadpflanzen auf. Auch schwer bekämpfbare perennierende Unkräuter, die aus Rhizomen, Wurzelstocken oder anderen Dauerorganen austreiben, werden durch die Wirkstoffe gut erfaßt. Dabei ist es gleichgültig, ob die Substanzen im Vorsaat-, Voraufbau- oder Nachaufbauverfahren ausgebracht werden.

Im einzelnen seien beispielhaft einige Vertreter der mono- und dikotylen Unkrautflora genannt, die durch die erfundungsgemäßen Verbindungen kontrolliert werden können ohne daß durch die Nennung eine Beschränkung auf bestimmte Arten erfolgen soll:

Auf der Seite der monokotylen Unkrautarten werden z.B. Avena, Lolium,

Alopecurus, Phalaris, Echinochloa, Digitaria, Setaria sowie Cyperusarten aus der annuellen Gruppe und auf Seiten der perennierenden Spezies Agropyron, Cynodon, Imperata sowie Sorghum und auch ausdauernde Cyperusarten gut erfaßt.

Bei dikotylen Unkrautarten erstreckt sich das Wirkungsspektrum auf Arten wie z.B. Galium, Viola, Veronica, Lamium, Stellaria, Amaranthus, Sinapis, Ipomoea, Matricaria, Abutilon und Sida auf der annuellen Seite sowie Convolvulus, Cirsium, Rumex und Artemisia bei den perennierenden Unkräutern.

Unter den spezifischen Kulturbedingungen im Reis vorkommende Unkräuter wie z.B. Sagittaria, Alisma, Eleocharis, Scirpus und Cyperus werden von den erfundungsgemäßen Wirkstoffen ebenfalls hervorragend bekämpft.

5 Werden die erfundungsgemäßen Verbindungen vor dem Keimen auf die Erdoberfläche appliziert, so wird entweder das Auflaufen der Unkrautkeimlinge vollständig verhindert oder die Unkräuter wachsen bis zum Keimblattstadium heran, stellen jedoch dann ihr Wachstum ein und sterben schließlich nach Ablauf von drei bis vier Wochen vollkommen ab.

0 Bei Applikation der Wirkstoffe auf die grünen Pflanzenteile im Nachauflaufverfahren

tritt ebenfalls sehr rasch nach der Behandlung ein drastischer Wachstumsstop ein und die Unkrautpflanzen bleiben in dem zum Applikationszeitpunkt vorhandenen Wachstumsstadium stehen oder sterben nach einer gewissen Zeit ganz ab, so daß auf diese Weise eine für die Kulturpflanzen schädliche Unkrautkonkurrenz sehr früh und nachhaltig beseitigt wird.

Obgleich die erfundungsgemäßen Verbindungen eine ausgezeichnete herbizide Aktivität gegenüber mono- und dikotylen Unkräutern aufweisen, werden bei einzelnen Verbindungen Kulturpflanzen wirtschaftlich bedeutender Kulturen wie z.B. 10 Weizen, Gerste, Roggen, Reis, Mais, Zuckerrübe, Baumwolle und Soja nur unwesentlich oder gar nicht geschadigt. Diese Verbindungen eignen sich aus diesen Gründen sehr gut zur selektiven Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenzuwuchs in landwirtschaftlichen Nutzpflanzungen.

15 Darüberhinaus weisen die erfundungsgemäßen Verbindungen hervorragende wachstumsregulatorische Eigenschaften bei Kulturpflanzen auf. Sie greifen regulierend in den pflanzeneigenen Stoffwechsel ein und können damit zur gezielten Beeinflussung von Pflanzeninhaltsstoffen und zur Ernteerleichterung wie z.B. durch Auslösen von Desidikation und Wuchsstauchung eingesetzt werden. 20 Des Weiteren eignen sie sich auch zur generellen Steuerung und Hemmung von unerwünschtem vegetativem Wachstum, ohne dabei die Pflanzen abzutöten. Eine Hemmung des vegetativen Wachstums spielt bei vielen mono- und dikotylen Kulturen eine große Rolle, da das Lager hierdurch verringert oder völlig verhindert werden kann.

15 Aufgrund ihrer herbiziden und pflanzenwachstumsregulatorischen Eigenschaften können die Verbindungen (!) auch zur Bekämpfung von Schadpflanzen in Kulturen von bekannten oder noch zu entwickelnden gentechnisch veränderten Pflanzen eingesetzt werden. Die transgenen Pflanzen zeichnen sich in der Regel durch besondere vorteilhafte Eigenschaften aus, beispielsweise durch Resistenzen gegenüber bestimmten Pestiziden, vor allem bestimmten Herbiziden. Resistenzen

gegenüber Pflanzenkrankheiten oder Erregern von Pflanzenkrankheiten wie bestimmten Insekten oder Mikroorganismen wie Pilzen, Bakterien oder Viren. Andere besondere Eigenschaften betreffen z. B. das Ertragstum hinsichtlich Menge, Qualität, Lagerfähigkeit, Zusammensetzung und spezieller Inhaltsstoffe. So sind transgene Pflanzen mit erhöhtem Stärkegehalt oder veränderter Qualitäts der Starke oder solche mit anderer Fettsäurezusammensetzung des Ernteguts bekannt.

Bevorzugt ist die Anwendung der erfundungsgemäßigen Verbindungen (I) in wirtschaftlich bedeutenden transgenen Kulturen von Nutz- und Zierpflanzen, z. B. von Getreide wie Weizen, Gerste, Hafer, Hirse, Reis, Maniok und Mais oder auch Kulturen von Zuckerrübe, Baumwolle, Soja, Raps, Kartoffel, Tomate, Erbse und anderen Gemusesorten.

Vorzugsweise können die Verbindungen (I) als Herbizide in Nutzpflanzenkulturen eingesetzt werden welche gegenüber den phytotoxischen Wirkungen der Herbizide resistent sind bzw. gentechnisch resistent gemacht worden sind.

Herkommliche Wege zur Herstellung neuer Pflanzen, die im Vergleich zu bisher vorkommenden Pflanzen modifizierte Eigenschaften aufweisen, bestehen beispielsweise in klassischen Züchtungsverfahren und der Erzeugung von Mutanten. Alternativ können neue Pflanzen mit veränderten Eigenschaften mit Hilfe gentechnischer Verfahren erzeugt werden (siehe z. B. EP-A-0221044, EP-A-0131624; Beschrieben wurden beispielsweise in mehreren Fällen

- gentechnische Veränderungen von Kulturpflanzen zwecks Modifikation der in den Pflanzen synthetisierten Starke (z. B. WO 92/11376, WO 92/114827, WO 91/19806),
- transgene Kulturpflanzen, welche gegen bestimmte Herbizide vom Typ Glufosinate (vgl. z. B. EP-A-0242236, EP-A-2422246) oder Glyphosate (WO 92/00377) oder der Sulfonylharnstoffe (EP-A-0257993, USA-5013659) resistent sind.

0 - transgene Kulturpflanzen, beispielsweise Baumwolle, mit der Fähigkeit Bacillus thuringiensis-Toxine (Bt-Toxine) zu produzieren, welche die

Pflanzen gegen bestimmte Schädlinge resistent machen (EP A 0142924 EP-A-019259)

- transgene Kulturpflanzen mit modifizierter Fettsäurezusammensetzung (WO 91/13972)
- 5 Zahreiche molekulärbiologische Techniken, mit denen neue transgene Pflanzen mit veränderten Eigenschaften hergestellt werden können, sind im Prinzip bekannt, siehe z. B. Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2. Aufl. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, oder Winnacker "Gene und Klone", VCH Weinheim 2. Auflage 1996 oder Christou, "Trends in Plant Science" 1 (1996) 423-431).

Für derartige gentechnische Manipulationen können Nucleinsäuremoleküle in Plasmide eingebracht werden, die eine **Mutagenese** oder eine Sequenzveränderung durch Rekombination von DNA-Sequenzen erlauben. Mit Hilfe der obengenannten Standardverfahren können z. B. Basenaustausche vorgenommen. Teilessequenzen entfernt oder natürliche oder synthetische Sequenzen hinzugefügt werden. Für die Verbindung der DNA-Fragmente untereinander können an die Fragmente Adaptoren oder Linker angesetzt werden

- 10 15 Standardverfahren können z. B. Basenaustausche vorgenommen. Teilessequenzen entfernt oder natürliche oder synthetische Sequenzen hinzugefügt werden. Für die Verbindung der DNA-Fragmente untereinander können an die Fragmente Adaptoren oder Linker angesetzt werden
- 20 Die Herstellung von Pflanzenzellen mit einer verringerten Aktivität eines Genprodukts kann beispielsweise erzielt werden durch die Expression mindestens einer entsprechenden antisense RNA, einer sense RNA zur Erzielung eines Cosuppressionseffektes oder die Expression mindestens eines entsprechend konstruierten Ribozyme, das spezifisch Transkripte des obengenannten Genprodukts spaltet.

Hierzu können zum einen DNA-Moleküle verwendet werden, die die gesamte codierende Sequenz eines Genprodukts einschließlich eventuell vorhandener flankierender Sequenzen umfassen, als auch DNA-Moleküle, die nur Teile der codierenden Sequenz umfassen, wobei diese Teile lang genug sein müssen, um

- 30

den Zellen einen antisense-Effekt zu bewirken. Möglich ist auch die Verwendung von DNA-Sequenzen, die einen hohen Grad an Homologie zu den codierenden Sequenzen eines Genprodukts aufweisen, aber nicht vollkommen identisch sind. Bei der Expression von Nucleinsäuremolekülen in Pflanzen kann das synthetisierte Protein in jedem beliebigen Kompartiment der pflanzlichen Zelle lokalisiert sein. Um aber die Lokalisation in einem bestimmten Kompartiment zu erreichen, kann z. B. die codierende Region mit DNA-Sequenzen verknüpft werden, die die Lokalisierung in einem bestimmten Kompartiment gewährleisten. Derartige Sequenzen sind dem Fachmann bekannt (siehe beispielsweise Braun et al., EMBO J. 11 (1992), 3219-3227; Wolter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 846-850; Sonnewald et al., Plant J. 1 (1991), 95-106).

Die transgenen Pflanzenzellen können nach bekannten Techniken zu ganzen Pflanzen regeneriert werden. Bei den transgenen Pflanzen kann es sich prinzipiell um Pflanzen jeder beliebigen Pflanzenspezies handeln, d.h. sowohl monokotyle als auch dikotyle Pflanzen.

So sind transgene Pflanzen erhältlich, die veränderte Eigenschaften durch Überexpression, Suppression oder Inhibition homologer (= natürlicher) Gene oder Gensequenzen oder Expression heterologer (= fremder) Gene oder Gensequenzen aufweisen.

Vorzungswise können die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) in transgenen Kulturen eingesetzt werden, welche gegen Herbizide aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Glufosinate-ammonium oder Glyphosate-isopropylammonium und analoge Wirkstoffe resistent sind.

Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe in transgenen Kulturen treten neben den in anderen Kulturen zu beobachtenden Wirkungen gegenüber Schadpflanzen oftmals Wirkungen auf, die für die Applikation in der jeweiligen transgenen Kultur spezifisch sind, beispielsweise ein verändertes oder speziell

erweitertes Unkrautpektrum, das bekämpft werden kann, veränderte Aufwandmengen, die für die Applikation eingesetzt werden können, vorzugsweise gute Kombinierbarkeit mit den Herbiziden, gegenüber denen die transgene Kultur resistent ist, sowie Beeinflussung von Wuchs und Ertrag der transgenen Kulturpflanzen

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) als Herbizide zur Bekämpfung von Schadpflanzen in transgenen Kulturpflanzen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Spritzpulvern, emulgierbaren Konzentraten, versprühbaren Lösungen, Staubemitteln oder Granulaten in den üblichen Zubereitungen angewendet werden. Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch herbizide und pflanzenwachstumsregulierende Mittel, die Verbindungen (I) enthalten.

Die Verbindungen (I) können als agrochemische Mittel auf verschiedene Art formuliert werden, je nachdem welche biologischen und/oder chemisch-physikalischen Parameter vorgegeben sind. Als Formulierungsmöglichkeiten kommen beispielweise in Frage: Spritzpulver (WP), wasserlösliche Pulver (SP), wasserlösliche Konzentrate, emulgierbare Konzentrate (EC), Emulsionen (EW), wie Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen, versprühbare Lösungen, Suspensionskonzentrate (SC), Dispersionen auf Öl- oder Wasserbasis, ölmischbare Lösungen, Kapselsuspensionen (CS), Staubemittel (DP), Beizmittel, Granulate für die Streu- und Bodenapplikation, Granulate (GR) in Form von Mikro-Sprüh-, Aufzugs- und Adsorptionsgranulaten, wasserdispergierbare Granulate (WG), wasserlösliche Granulate (SG), ULV-Formulierungen, Mikrokapseln und Wachsre.

Diese einzelnen Formulierungstypen sind im Prinzip bekannt und werden beispielsweise beschrieben in: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie", Band 7, C. Hauser Verlag München, 4. Aufl. 1986. Wade van Valkenburg

"Pesticide Formulations". Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying" Handbook, 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

Die notwendigen Formulierungshilfsmittel wie Inertmaterialien, Tenside,

- 5 Lösungsmittel und weitere Zusatzzstoffe sind ebenfalls bekannt und werden beispielsweise beschrieben in: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H v Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2nd Ed., J Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2nd Ed., Interscience, N.Y., 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual"; MC Publ Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ Co Inc., N.Y., 1964; Schönenfeldt, "Grenzflächenaktive Athylenoxidaddukte", Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976, Winnacker-Kuchler, "Chemische Technologie", Band 7, C. Hauser Verlag München, 4 Aufl. 1986

- 5 Auf der Basis dieser Formulierungen lassen sich auch Kombinationen mit anderen pestizid wirksamen Stoffen, wie z.B. Insektiziden, Akariziden, Herbiziden, Fungiziden, sowie mit Safenern, Dungemitteln und/oder Wachstumsregulatoren herstellen, z.B. in Form einer Fertigformulierung oder als Tankmix

- 10 Spritzpulver sind in Wasser gleichmäßig dispergierbare Präparate, die neben dem Wirkstoff außer einem Verdünnungs- oder Inertstoff noch Tenside ionischer und/oder nichtionischer Art (Netzmittel, Dispergiermittel), z.B. polyoxyethylierte Alkylpiponole, polyoxethylierte Fetalkohole, polyoxethylierte Fetamine, Fetalkoholpolyglykolethersulfate, Alkansulfonate, Alkylbenzolsulfonate, ligninsulfonates Natrium, 2,2'-diraphthylmethan-6,6'-disulfonsaures Natrium dibutylnaphthalin-sulfonsaures Natrium oder auch oleoylmethyltaurinsaures Natrium enthalten. Zur Herstellung der Spritzpulver werden die herbiziden Wirkstoffe beispielsweise in üblichen Apparaturen wie Hammermühlen, Gebäsemühlen und Luftstrahlmühlen feingemahlen und gleichzeitig oder anschließend mit den Formulierungshilfsmitteln vermischt.

- Emulgierbare Konzentrate werden durch Auflösen des Wirkstoffes in einem organischen Lösungsmittel z.B. Butanol, Cyclohexanon, Dimethylformamid, Xylool oder auch hoher siedenden Aromaten oder Kohlenwasserstoffen oder Mischungen der organischen Lösungsmittel unter Zusatz von einem oder mehreren Tensiden ionischer und/oder nichtionischer Art (Emulgatoren) hergestellt. Als Emulgatoren können beispielsweise verwendet werden: Alkylarylsulfonsaure Calcium-Salze wie Ca-dodecylbenzolsulfonat oder nichtionische Emulgatoren wie Fettsäurepolyglykolester, Alkylarylpolyglykolether, Fetalkoholpolyglykolether, Propylenoxid-Ethylenoxid-Kondensationsprodukte, Alkylpolyether, Sorbitanester wie z.B. Sorbitanfettsäurester oder Polyoxethylen-sorbitanester wie z.B. Polyoxyethylensorbitanfettsäureester.
- 5 Staubemittel erhält man durch Vermahlen des Wirkstoffes mit fein verteilten festen Stoffen, z.B. Talkum, natürlichen Tonen, wie Kaolin, Bentonit und Pyrophyllit, oder Diatomenerde.
- 10 Suspensionskonzentrate können auf Wasser- oder Ölbasis sein. Sie können beispielsweise durch Naß-Vermahlung mittels handelsüblicher Perlmühlen und gegebenenfalls Zusatz von Tensiden, wie sie z.B. oben bei den anderen Formulierungstypen bereits aufgeführt sind, hergestellt werden.
- 15 Emulsionen, z.B. Öl-in-Wasser-Emulsionen (EW), lassen sich beispielsweise mittels Rührern, Kolloldmühlen und/oder statischen Mischern unter Verwendung von wäßrigen organischen Lösungsmitteln und gegebenenfalls Tensiden, wie sie z.B. oben bei den anderen Formulierungstypen bereits aufgeführt sind, herstellen.
- 20 Granulate können entweder durch Verdünnen des Wirkstoffes auf adsorptionsfähiges, granulierte Inertmaterial hergestellt werden oder durch Aufbringen von Wirkstoffkonzentraten mittels Klebemitteln, z.B. Polyvinylalkohol.
- 25 30 Aufbringung von Wirkstoffkonzentraten auf die Oberfläche von polycrylsaurem Natrium oder auch Mineralölen, auf die Oberfläche von

Trägerstoffen wie Sand, Kaolinite oder von granuliertem Inertmaterial. Auch können geeignete Wirkstoffe in der für die Herstellung von Düngemittelgranulaten üblichen Weise - gewünschtenfalls in Mischung mit Düngemitteln - granuliert werden.

- 5 Wasserdispergierbare Granulate werden in der Regel nach den üblichen Verfahren wie Sprührocknung, Wirbelbett-Granulierung, Teller-Granulierung, Mischung mit Hochgeschwindigkeitsmischern und Extrusion ohne festes Inertmaterial hergestellt Zur Herstellung von Teller-, Fließbett-, Extruder- und Sprühgranulat siehe z.B. Verfahren in "Spray-Drying Handbook" 3rd ed 1979, G Goodwin Ltd , London, J.E. Browning "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, Seiten 147 ff, "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York 1973, S. 8-57

Für weitere Einzelheiten zur Formulierung von Pflanzenschutzmitteln siehe z.B. G C Klingman, "Weed Control as a Science", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Seiten 81-96 und J D Freyer, S.A Evans, "Weed Control Handbook", 5th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, Seiten 101-103

Die agrochemischen Zubereitungen enthalten in der Regel 0,1 bis 99 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 95 Gew.-%. Verbindung (I) (Wirkstoff) oder ein Gemisch des Wirkstoffs mit weiteren Wirkstoffen.

- In Spritzpulvern beträgt die Wirkstoffkonzentration z.B. etwa 10 bis 90 Gew.-%, der Rest zu 100 Gew.-% besteht aus üblichen Formulierungsbestandteilen Bei emulgierbaren Konzentraten kann die Wirkstoffkonzentration etwa 1 bis 90, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% betragen. Staubförmige Formulierungen enthalten 1 bis 30 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise meistens 5 bis 20 Gew.-% an Wirkstoff, versprühbare Lösungen enthalten etwa 0,05 bis 80, vorzugsweise 2 bis 50 Gew.-% Wirkstoff. Bei wasserdispergierbaren Granulaten hängt der Wirkstoffgehalt zum Teil davon ab, ob die wirksame Verbindung flüssig oder fest vorliegt und welche Granulierhilfsmittel, Füllstoffe usw. verwendet werden. Bei den in Wasser dispersierbaren Granulaten liegt der Gehalt an Wirkstoff beispielsweise zwischen 1 und 95 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10 und 80 Gew.-%.

Daneben enthalten die genannten Wirkstoffformulierungen gegebenenfalls die jeweils üblichen Haft-, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Penetrations-, Konservierungs-, Frostschutz- und Lösungsmittel, Füll-, Träger- und Farbstoffe, Entschaumer.

- 5 Verdunstungshemmer und den pH-Wert und die Viskosität beeinflussende Mittel als Kombinationspartner für die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Mischungsfomulierungen oder im Tank-Mix sind beispielsweise bekannte Wirkstoffe einsetzbar, wie sie z.B. aus Weed Research 26, 441-445 (1986), oder "The Pesticide Manual", 10th edition, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 1994 und dort zitieter Literatur beschrieben sind. Als literaturbekannte Herbizide, die mit den Verbindungen der Formel (I) kombiniert werden können, sind z.B. folgende Wirkstoffe zu nennen (Anmerkung: Die Verbindungen sind entweder mit dem "common name" nach der International Organization for Standardization (ISO) oder mit dem chemischen Namen, ggf zusammen mit einer üblichen Codenummer bezeichnet)
- | |
|---|
| 10 acetochlor; acifluorfen, aclonifen; AKH 7088, d, h [[[1-[5-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)-phenoxy]-2-nitrophenyl]-2-methoxyethylidene]amino]oxy]-amidosulfuron; amitrol; AMS, d, h Ammoniumsulfamat, anilofos, asulam, atrazin, azimsulfuron (DPX-A8947); aziprotryn, barban, BAS 516, H, d, h 5-Fluor-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on, benazolin, benzfluralin, benthiacetate, benzulfuron-methyl, bensulfide, bentazone, benzofenap, benzofluor, benzoylprop-ethyl, benzthiazuron, bialaphos, bifenoxy, bromacil, bromobutide, bromofenoxim, bromoxynil, bromuron, buminafos, busoxinone, butachlor, butamifos, butenachlor, butidazole, butralin, butylate, cafenstrole (CH-900), carbetamide; catentrazole (ICI-A0051), CDAA, d, h 2-Chlor-N,N-di-2-propenylacetamid; CDEC, d, h Diethylidithiocarbaminsäure 2-chlorallylester, chlormethoxyfen, chloramben, chloraztop-butyl, chloromesul (ICI-A0051); chlorbromuron, chlorbufam, chlortenac, chlorfluorecol-methyl, chloridazon, chlorimuron ethyl; chlornitrofen, chlorotoluron, chloroxuron, chlorpropham |
|---|

chlorsulfuron; chlorthal-dimethyl; chlorthiamid; cinmethylin; clathodim; clodinafop und dessen Esterderivate (z.B. clodinafop-propargyl); clomazone; clomeprp; cloproxydim; clopyralid; cumyluron (JC 940); cyanazine; cycloate; cyclosulfamuron (AC 104); cycloxydim; cycluron; cyhalofop und dessen Esterderivate (z.B. Butylester, DEH-112); cyperquat; cyprazine; cyprazole; daimuron; 2,4-DB; dalapon; desmedipham; desmetryn; di-allate; dicamba; dichlobenil; dichlorprop; diclofop und dessen Ester wie diclofop-methyl; diethylat; difenoxuron; difenzoquat; diflusifenican; dimeturon; dimethachlor; dimethametryn; dimethenamid (SAN-582H); dimethazone; clomazon; dimetipin; dimetasulfuron; dinoterm; dinoseb; diphenamid; dipropetryn; diquat; di thiopyr; diuron; DNOC; eglinazine-ethyl; EL 77; dh. 5-Cyano-1-(1,1-dimethylethyl)-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamid; endothal; EPTC; esprocarb; ethalfuralin; ethametsulfuron-methyl; ethidimuron; ethiozin; ethofumesate; F5231; dh. N-[2-Chlor-4-fluor-5-[4-(3-fluoropropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl]-phenyl]-ethansulfonamid; ethoxyfen und dessen Ester (z.B. Ethylester, HN-252); etobenzanid (IW 52); fenoprop; fenoxan; fenoxaprop und fenoxaprop-P sowie deren Ester; z.B. fenoxaprop-P-ethyl und fenoxaprop-ethyl; fenoxidim; fenuron; flamprop-methyl; fiazasulfuron; fluazifop und fluazifop-P und deren Ester, z.B. fluazifop-butyl und fluazifop-P-butyl; fluchloralin; flumetsulam; flumeturon; flumiclorac und dessen Ester (z.B. Pentyester, S-23031); flumioxazin (S-482); flumipropyn; flupoxam (KNW-739); fluoridifen; fluoroglycofen-ethyl; fluropacil (UBIC-4243); flurdione; fluochloridone; furoxyppyr; flurtamone; tomesafen; fosamine; furyloxyfen; glufosinate; glyphosate; halo sulfuron und dessen Ester (z.B. Methylester, NC-319); haloxyfop und dessen Ester, haloxyfop-P (= R-haloxyfop) und dessen Ester; hexazine; imazamethabenz-methyl; imazapyr; imazaquin und Salze wie das Ammoniumsalz; imazethamethapyr; imazethapyr; imazosulfuron; ioxynil; isocarbamid; isoproturon; isouron; isoxaben; isoxapropifop; karbutilate; lactofen; lenaci; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; metamitron; metazachlor; methabenzthiazuron; metham; methazole; methoxyphenone; methylidymron; metabenzuron; methobenzuron; metobromuron; metolachlor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin;

metsulfuron-methyl; MH⁺; molinate; monalide; monocarbamide dihydrogensulfate; monolinuron; monuran; MT 128; dh. 6-Chlor-N-(3-chlor-2-propenyl)-5-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamin; MT 5950; dh. N-[3-Chlor-4-(1-methylethyl)-phenyl]-2-methylpentanamid; naproanilide; naptalam; naptalam; NC 310; dh. 5-[4-(2-dichlorbenzoyl)-1-methyl-5-benzyloxy]pyrazol; neburon; nicosulfuron; nipyraclophen; nitralin; nitrofen; nitrofluoren; norflurazon; orbencarb; oryzalin; oxadiazyl (RP-020630); oxadiazon; oxyfluoren; paraquat; pebulate; pendimethalin; perfluorone; phenisopham; phenmedipharm; picloram; piperophos; pirlbuticarb; pinfenop-butyl; pretilachlor; primisulfuron-methyl; procayne; prodiame; profluralin; proglazine-ethyl; prometon; prometryn; propachlor; propanil; propaquizafop und dessen Ester; propazine; propaham; propisochlor; propyzamide prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prynachlor; pyrazolinate pyrazon; pyrazosulfuron-ethyl; pyrazoxfen; pyridate; pyrithiobac (KIH-2031); pyroxatop und dessen Ester (z.B. Propargylester); quinclorac; quinmerac; quinoprop und dessen Esterderivate; quinalofop und quinalofop-P und deren Esterderivate z.B. quinalofop-ethyl; quinalofop-P-tefuryl und -ethyl; reniduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275; dh. 2-[4-Chlor-2-fluor-5-(2-propynoxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol; sebumeton; sethoxydim; siduron; simazine; simetryn; SN 106279; dh. 2-[7-[2-Chlor-4-(trifluor-methyl)-phenoxy]-2-naphthalenyl]-oxy]-propanssäure und -methyl ester; sulfentrazon (FMC-97285; F 6285); sulfazuron; sulfometuron-methyl; sulfosate (ICI-A0224); TCA; tebutam; (GCP-5544); tebutiuron; terbactil; terbuchiolor; terbumeton; terbutylazine; terbutryn; TFH 450; dh. N,N-Diethyl-3-[(2-ethyl-6-methylphenyl)-sulfonyl]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid; theny/chlor (NS-K-850); thiazafuron; thizopyr (Mon-13200); thidiazim; (SN 24085); thifensulfuron-methyl; thiobencarb; tiocarbazil; tralkoxydim; tri-allate; triasulfuron; triazofenamide; tribenuron-methyl; triclopyr; tridiphane; tretazine; trifluralin; triflusulfuron und Ester (z.B. Methylester, DPX-66037); trimeturon; tsiodef; vernolate; WIL 110547; dh. 5-Phenoxy-1-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-1H-tetrazol; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP 300; NC-324; NC-330; KIH-218; DPX-NR189; SC-0774; DowCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127 und KIH-2023.

Zur Anwendung werden die in handelsüblicher Form vorliegenden Formulierungen gegebenenfalls in üblicher Weise verdünnt z.B. bei Spritzpulvern, emulgierbaren Konzentraten, Dispersionen und wasserdispersgierbaren Granulaten mittels Wasser.

5 Staubformige Zubereitungen, Boden- bzw. Streugranulat sowie versprühbare Lösungen werden vor der Anwendung üblichenweise nicht mehr mit weiteren inerten Stoffen verdünnt

Mit den äußeren Bedingungen wie Temperatur, Feuchtigkeit, der Art des verwendeten Herbizids, u.a. variiert die erforderliche Aufwandmenge der Verbindungen (1). Sie kann innerhalb weiter Grenzen schwanken, z.B. zwischen 0,0005 und 10,0 kg/ha oder mehr Aktivsubstanz, vorzugsweise zwischen 0,001 und 3 kg/ha, insbesondere von 0,005 bis 1 kg/ha.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen darüberhinaus auch wertvolle pharmazeutische Wirkungen auf. Es ist bekannt, daß Adenosin und Adenosinmonophosphat (AMP) bei Erkrankungen des Formenkeuses der Durchblutungsstörungen oder der Sauerstoffmangelsversorgung (Ischämie) durch Abbau von Adenosintriphosphat in den ischämischen Geweben gebildet wird. Der weitere Metabolismus von AMP durch AMPDA zu Inosinmonophosphat oder von Adenosindeminase (ADA) zu Inosin führt zu einer verringerten Adenosinkonzentration im Gewebe, die mit weiteren Krankheitsbildern ursächlich in Verbindung gebracht wird (vgl. z. B. WO-A-94/1820 und dort zitierte Literatur). Inhibitoren der AMPDA oder der ADA können deshalb dazu beitragen, den übermaßigen Abbau von Adenosin zu verringern und damit das Gewebe vor Schädigung zu schützen.

Die erfindungsgemäßen AMPDA Inhibitoren können zur Behandlung einer breiten Palette von klinischen Erscheinungsformen eingesetzt werden, bei denen eine lokale Erhöhung der Adenosinkonzentration im Gewebe hilfreich ist.

Beispielsweise sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Störungen,

beispielsweise Herzinfarkt, Angina pectoris und andere Herzkreislauferkrankungen

Weiter können sie als Analgetika zur Behandlung akuter oder permanenter Schmerzen durch Arthritis, Krebs, Neuralgien, Multiple Sklerose und allgemeine Neuropathien eingesetzt werden.

- 5 Außerdem eignen sich die Inhibitoren zur Behandlung von Infektionen, beispielsweise solchen, die durch Photozoen oder Würmer hervorgerufen werden. Die Anwendung ist auch sinnvoll in Kombination mit Therapien, welche dem Metabolismus von Purinen und/oder Pyrimidinen betreffen. Solche Therapien schließen Behandlungen mit Antivirusmittel wie Acyclovir, Azidothymidin, Dideoxynosin, Adenosinarabinosid, Dideoxyadenosin und Ribovirin oder Krebsbehandlungsmittel wie 5-Fluoruracil, Azathioprin, Dacarbazine, Cytosinarabinosid, Methotrexat, Brendinin, Tiazafurn, 2'-Deoxycoformycin und 2'-Deoxy-2-choradenosine ein.
- Ein weiterer Indikationsbereich ist die Behandlung von Alzheimer-Erkrankungen, die mit einem pathologisch erhöhten Gehalt an AMPDA auftreten vgl. B. Sims et al. Neurobiol Aging, 9 (1998) 385.
- Die direkt oder indirekt wirkenden Inhibitoren können in einem weiten Dosis- und Konzentrationsbereich eingesetzt werden
- 10 15
- Die direkt oder indirekt wirkenden Inhibitoren können in einem weiten Dosis- und Konzentrationsbereich eingesetzt werden
- 20
- Sind die Verbindungen (1) Salze von Verbindungen der Formel (1) eignen sich insbesondere für den Einsatz als pharmazeutische Mittel vor allem physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze. Pharmazeutisch verwendbaren Salze, die sich von Verbindungen der Formel (1) mit sauren Gruppen ableiten, sind beispielsweise Alkalimetaltsalze, wie Natriumsalze oder Kaliumsalze. Erdalkimetaltsalze, wie Calciumsalze oder Magnesiumsalze, oder Ammoniumsalze auf Basis von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Pharmazeutisch verwendbaren Salze, die sich von Verbindungen der Formel (1) mit basischen (protonierbaren) Gruppen ableiten, sind beispielsweise Säureadditionsalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren wie Salze mit
- 25
- 30

Chlornwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoësäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pyvalinsäure, Diethyljessigsäure, Malonsäure, Bernsteinäsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw.

- Enthalten die Verbindungen der Formel (I) gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Die Salze können aus den Verbindungen der Formel (I) nach den bereits oben erwähnten Verfahren hergestellt werden. Unter physiologisch verträglichen Salzen von Verbindungen der Formel (I) werden beispielsweise deren organische als auch anorganische Salze, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences (17. Auflage, Seite 1418 (1985)) beschrieben sind verstanden. Aufgrund der physikalischen und chemischen Stabilität und der Löslichkeit sind für saure Gruppen unter anderem Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze bevorzugt, für basische Gruppen sind unter anderem Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder von Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Zitronensaure, Benzoësäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure bevorzugt.
- Die Verbindungen (I) können am Tier, bevorzugt am Saugtier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen (I) zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiver Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung (I) neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, bevorzugt 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Verbindungen (I). Die

Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen (I) zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in einer geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

- Arzneimittel, die eine Verbindung (I) enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen (I) können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinar- als auch in der Humanmedizin.
- Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens gelaufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigenten, Konservierungsmittel Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.
- Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, waßrige, alkoholische oder olige Lösungen. Als inerte Träger kommen z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Starke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als olige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebentran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Losung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerslösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln

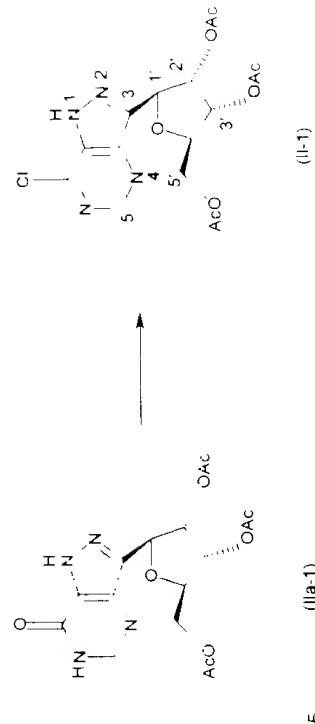
Als pharmazeutische Formulierungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes (I) in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

- 5
gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerslösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln
- 10
Als pharmazeutische Formulierungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes (I) in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.
- 15
Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%
- 20
Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs (I) und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab, außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Saugers
- 25
Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung (I) bei einem etwa 75 kg schweren Patienten vorzugsweise 0,001 mg/kg bis 50 mg/kg, insbesondere 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis
- 30
zu 200 mg pro Tag notwendig werden.
Eine akute Behandlung von Koronarverschlüssen kann beispielsweise durch Infusion einer sterilen wässrigen Lösung des Wirkstoffs oder einer Lösung des Wirkstoffs in isotonischer Kochsalzlösung in die Halschlagader oder in Herzkrankgefäß bei gelegtem Herzkatheter durchgeführt werden. Die Applikationsrate bei der Infusion ist beispielsweise im Bereich von 1 bis 20 nmol/min/kg Wirkstoff bei einem Infusionsvolumen von 30 ml/h über mehrere Tage
- 10
In den folgenden Beispielen beziehen sich Mengenangaben (auch Prozentangaben) auf das Gewicht, sofern nichts anderes speziell angegeben ist.
- 15
Häufig verwendete Abkürzungen in Text, Schemata und Tabellen
- A Chemische Beispiele
- 20
Ac = COCH₃ = Acetyl
Bu = Butyl
t-Bu = tertär-Butyl
Bz = Benzoyl = -CO-C₆H₅
Et = Ethyl
Me = Methyl
Ph = Phenyl
Pr = Propyl
i-Pr = Isopropyl
c-Pr = Cyclopropyl
- 25
DCC = Dicyclohexylcarbodiimid
DCM = Dichlormethan
DMAP = Dimethylaminopyridin

DMF	=	Dimethylformamid
NBA	=	Nitrobenzylalkohol
THF	=	Tetrahydrofuran
FAB	=	"Fast atom bombardment" (Ionisierungstechnik f. Massenspektrum)

Beispiel 1

7-Chlor-3-(2',3',5'-tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (II-1)

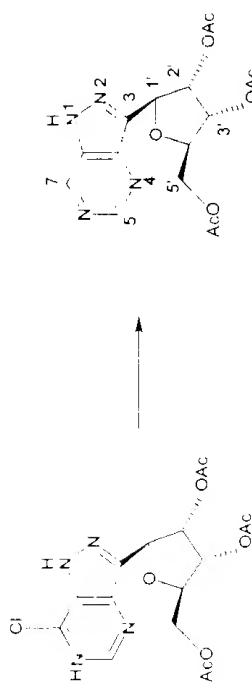


- Eine Mischung aus der Ketoverbindung (IIa-1) (*J. Chem. Soc. (C)* 1971, 2443) (210 mg, 0,52 mmol) und POCl_3 (3 ml) wurde langsam auf Rückflußtemperatur erhitzt und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und ein Eis/Wasser-Gemisch (2ml) zum Rückstand gegeben. Nach Extrahieren mit Essigester (3 x 2 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhält man einen Rückstand, der nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel 5-10 %iger Essigester in Petrolether) als farbloser Schaum erhalten wurde. Ausbeute 130 mg, 60 %.
- IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3235 bw (NH), 3073w, 1747s (C=O ester), 1607w, 1540s, 1475w, 1447w, 1375s, 1240s, 1173w, 1146w 1094s 1049s 936s 918s, 866w, 817w, 733s. ¹H-NMR: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 8.86 (1H s H-5), 5.98 (1H t, J 5.5 Hz, H-2'), 5.70 (1H, t, J 5.4 Hz, H-3'), 5.57 (1H, d, J 5.6 Hz H-1'), 4.53-4.48 (1H, m, H-5a), 4.47-4.42 (1H, m, H-4'), 4.33-4.28 (1H, m, H-5b), 2.15 (3H s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, CH_3).
- Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH^+ , 413 0867; errechnet $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_4$, MH^+ , 413.0864

Beispiel 2

3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (Ia)

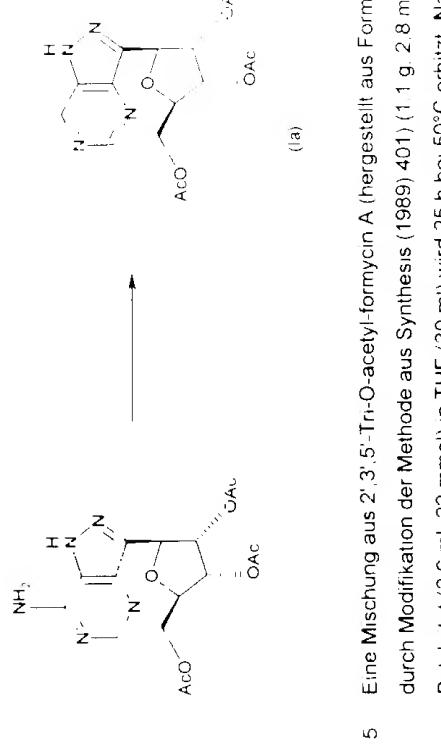
5 Methode A



Eine Lösung des Chlorids (II-1) (72 mg, 0,18 mmol) in trockenem Ethylacetat wurde mit 5 % Pd/C (20 mg) und MgO (18 mg, 0,45 mmol) versetzt und unter Rühren mit Wasserstoffgas überlagert. Nach Umsetzung des Ausgangsstoffs (II-1) wurde über eine kurze Säule mit Celite filtriert und mit Essigester chromatographiert (Laufmittel abgezogen und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel 3,5 % Essigester in Petrolether). Ausbeute an (Ia) 46 mg, 70 % d Th als farbloser Schraum

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film)/ cm^{-1} : 3307 (NH), 3078w, 3035w, 1747s, (C=O, Ester), 1660w, 1644w, 1602w, 1557w, 1479w, 1435w, 1376w, 1240s, 1089s, 1049s, 917w, 778w, 733w. NMR Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 12,10 (1H, bs, NH), 9,20 (1H, s H-7), 9,09 (1H, s, H-5), 6,00 (1H, t, J=5,3 Hz, H-2'), 5,70 (1H, t, J, 5,5 Hz, H-3'), 5,60 (1H, d, J 5,5 Hz, H-1'), 4,47-4,53 (1H, m, H-5a), 4,42-4,45 (1H, m, H-4'), 4,24-4,30 (1H, m, H-5b), 2,13 (3H, s, CH_3), 2,07 (3H, s, CH_3), 2,03 (3H, s, CH_3), Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ , 379 1267, , errechnet $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_7$, MH. 379 1254

Methode B

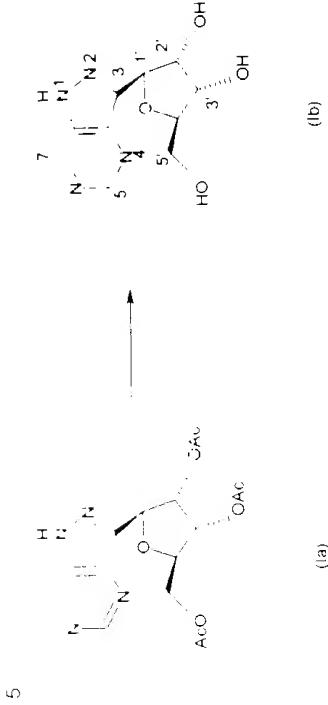


Eine Mischung aus 2',3',5'-Tri-O-acetyl-formycin A (hergestellt aus Formycin A durch Modifikation der Methode aus Synthesis (1989) 401) (1 g, 2,8 mmol) und n-Butylnitrit (2,6 ml, 22 mmol) in THF (30 ml) wird 25 h bei 50°C erhitzt. Nach dem Abkuhlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Mischung wurde in EtOH gelöst und nochmals eingeeengt (je 2 mal). Nach Chromatographie an Kieselgel mit 2 % MeOH in DCM erhält man Verbindung (Ia) (0,49 g, 46 %), deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.

10

Beispiel 3

3- β -D-Ribofuranosyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (lb)



Eine Lösung des Triacetats (Ia) (46 mg, 0.12 mmol) in EtOH/NH₃ (4 ml, gesättigt bei 0°C) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur geruht. Nach Einengen und Chromatographie über Kieselgel (Gradienteneluierung mit 5 bis 10 % gem Methanol in DCM) ergab die Titelverbindung (Ib) als farblose Kristalle (Ausbeute 30 mg, 98% d Th.). Schmelzpunkt: 227–228°C aus Ethanol. IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/NaJ/cm⁻¹) 3380bw, 3325bw, 3115bw (NH und OH), 1695w, 1617w, 1551w, 1532w, 1287w, 1266w, 1244w, 1242w, 1125w, 1112w, 1099s, 1049s, 1026s, 984w 930s, 868w, 828w, 795w NMR-Spektrum δ_n (270 MHz DMSO-d₆ + D₂O) 9.34 (1H, s, H-7), 9.01 (1H, s, H-5), 5.08 (1H, d, J 7 Hz, H-1'), 4.58 (1H, dd, J 7.0, 5.3 Hz, H-2'), 4.13 (1H, dd, J 5.0, 3.7 Hz, H-3'). 3.95 (1H, q, J 3.7 Hz, H-4'), 3.65 (1H, AB, J 12.2, 4.1 Hz, H-5a), 3.52 (1H, AB, J 12.0, 4.4 Hz, H-5b'). Massenspektrum (FAB, NBA)

Gefundenes MH⁺ 253.0941 Errechnet C₁₀H₁₃N₄O₄ MH, 253.0937.

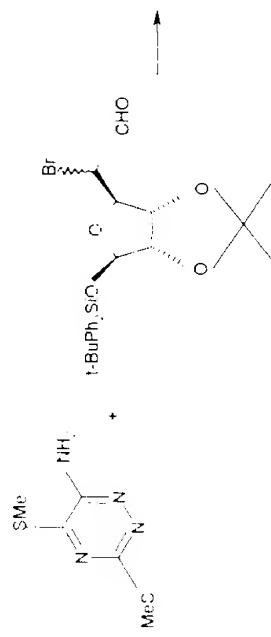
- 0°C) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur geruht. Nach Einengen und Chromatographie über Kieselgel (Gradienteneluierung mit 5 bis 10 % gem. Methanol in DCM) ergab die Titelverbindung (Ib) als farblose Kristalle (Ausbeute: 30 mg, 98% d. Th.). Schmelzpunkt: 227–228°C aus Ethanol. IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Nujol/cm⁻¹): 3380bw, 3325bw, 3115bw (NH und OH), 1695w, 1617w, 1551w, 1532w, 1287w, 1288w, 1244w, 1242w, 1125w, 1112w, 1099s, 1026s, 984w, 930s, 868w, 826w, 795w. NMR-Spektrum δ , (270 MHz DMSO-d₆ + D₂O) 9.34 (1H, s, H-7), 9.01 (1H, s, H-1), 4.58 (1H, dd, J = 7.0, 5.3 Hz, H-2), 4.13 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-3), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-4).

10 Deaminoformycin A (15 mg, 0.06 mmol) (Ib) in trockenem Phosphorsauretriethylester (1.5 ml) zutropfen
Nach 1.5 h ergab die Reaktionsmischung eine klare Losung, nach 15 h wurde Eiswasser (5 ml) zugegeben, die Mischung mit DCM extrahiert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Chromatographie der Losung über eine "Reverse-Phase"-Säule (Elution mit Wasser) und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man das Titelprodukt (Ic) als weißen Feststoff

15 (Einkristall (Elektrospray Positiveionen) 377 (MHz))

Beispiel 5

6,8-Di(methylthio)-3-(5'-O-tert-butylidene)silyl-2',3'-O-isopropylidene- β -ribofuranosylimidazol[2,1-f]1,2,4-triazin (IIIa)



(VIIa)

(IIIa)

- Nach 24 h ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Nach Chromatographie an Kieselgel mit 10 bis 15 % Ether in Petrolether erhielt man 434 mg, 56 %
- IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3071w, 1694w, 1631w, 1574w, 1516w, 1441s
5 1372w, 1352w, 1214w, 1154s, 1114s ¹H NMR Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl₃)
7 63-7 69 (4H, m, ArH), 7 60 (1H, s, H-2), 7 32-7 43 (6H, m, ArH), 5 39 (1H, d J
4 9 Hz, H-1'), 4 97 (1H, dd, J 6 6, 4 8 Hz, H-2'), 4 82 (1H, dd, J 6 5, 3 7 Hz, H-3')
4 24-4 27 (1H, m H-4), 3 84-3 86 (2H, m, H-5), 2 67 (2H, s, SiCH₃), 2 52 (3H, s,
SiCH₃), 1 37 (3H, s, CH₃), 1 37 (3H, s, CH₃), 1 05 (9H, s, tert-Bu). Massenspektrum
10 Gefundenes M⁺, 623,2182; C₃₁H₃₉N₄O₂S₂Si errechnet M⁺, 623,2111

Methode B

- Nach 24 h ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Nach Chromatographie an Kieselgel mit 10 bis 15 % Ether in Petrolether erhielt man 434 mg, 56 %
- IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3071w, 1694w, 1631w, 1574w, 1516w, 1441s
5 1372w, 1352w, 1214w, 1154s, 1114s ¹H NMR Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl₃)
7 63-7 69 (4H, m, ArH), 7 60 (1H, s, H-2), 7 32-7 43 (6H, m, ArH), 5 39 (1H, d J
4 9 Hz, H-1'), 4 97 (1H, dd, J 6 6, 4 8 Hz, H-2'), 4 82 (1H, dd, J 6 5, 3 7 Hz, H-3')
4 24-4 27 (1H, m H-4), 3 84-3 86 (2H, m, H-5), 2 67 (2H, s, SiCH₃), 2 52 (3H, s,
SiCH₃), 1 37 (3H, s, CH₃), 1 37 (3H, s, CH₃), 1 05 (9H, s, tert-Bu). Massenspektrum
10 Gefundenes M⁺, 623,2182; C₃₁H₃₉N₄O₂S₂Si errechnet M⁺, 623,2111



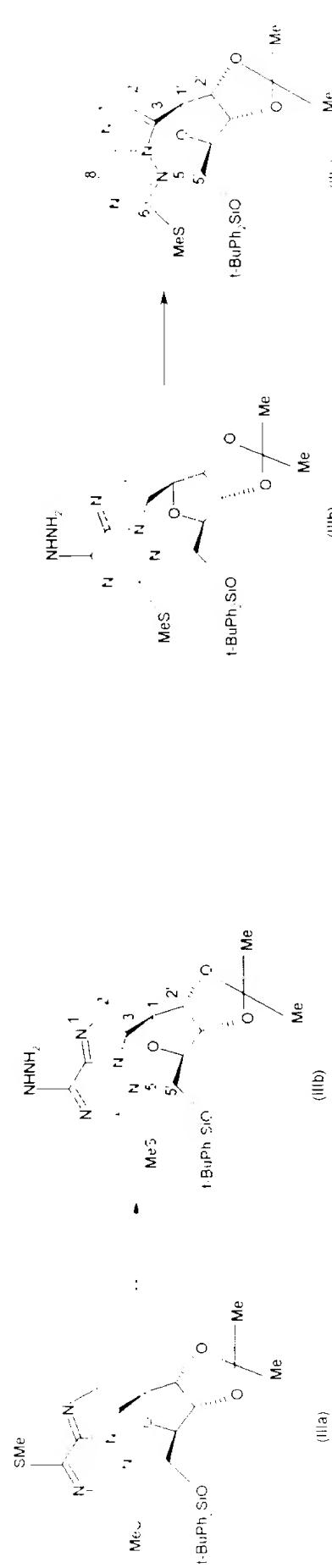
(IIIa)

Methode A

- Ein Mischung des Bromaldehyds (VIIa) (hergestellt analog J Org Chem. 48 (1983) 3141, jedoch mit der Si-haltigen Schutzgruppe) (664 mg, 1,25 mmol), des Amins (VIIa) (siehe J Org Chem. 48 (1983) 1271) (234 mg, 1,25 mmol) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (208 mg, 1,50 mol) in trockenem Toluol (80 ml) wurde zum Rückfluß erhitzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop entfernt wurde

Beispiel 6

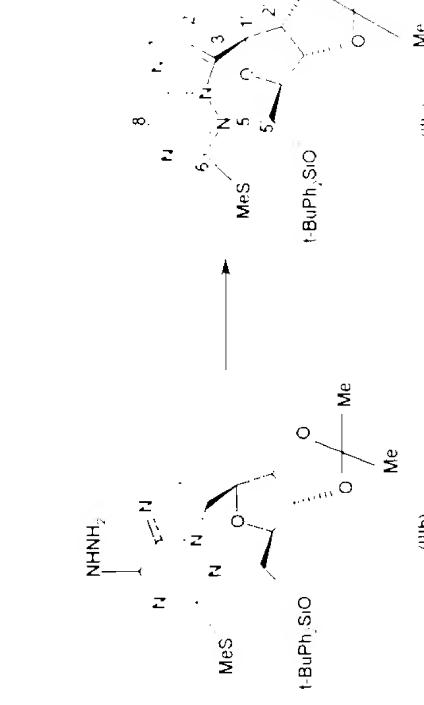
8-Hydrazino-6-methylthio-3-(5-O-tert-butylidiphenylsilyl)-2',3'-O-isopropyliden-3-D-ribofuranosyl)imidazol[2,1-f]1,2,4-triazin (IIIa)



5

Beispiel 7

6-Methylthiosulfanyl-3-(5-O-tert-butylidiphenylsilyl)-2',3'-O-isopropyliden-3-D-ribofuranosyl)imidazol[2,1-f]1,2,4-triazin (IIIc)



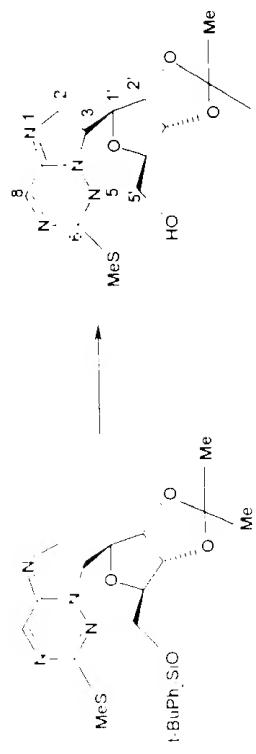
5

- Zur Lösung des Dithioethers (IIIa) (50.9 mg, 0.08 mmol) in Ethanol (2ml) wurde Hydrazinmonohydrat (0.02 ml, 0.70 mmol) gegeben und die Lösung unter Rühren für 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkuhlen auf Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in DCM (6 ml) gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und nach Einengen im Vakuum über Kieselgel chromatographiert (Ether) (Ausbeute 43 mg, 87 %).
- IR-Spektrum (NaCl/Film/cm⁻¹) 3442(w; NH), 2931(w; 2858w, 1694s, 1631s, 1603s, 1443s, 1428s, 1353s, 1265s, 1113s, 1079s, 863w, 703s, 6H, m, Ar H), 5.35 (1H, d, J 4.85 Hz, H-1'), 5.32 (1H, dd, J 6.5, 4.8 Hz, H-2'), 4.82 (1H, dd, J 6.5, 3.7 Hz, H-3'), 4.24-4.25 (1H, m, H-4'), 3.84-3.86 (2H, m, H-5') 2.48 (3H, s, SCH₃), 1.62 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.05 (9H, s, tert-Bu), Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 607 2537 C₃₀H₃₉N₆O₄SSi, errechnet MH⁺, 607 2523
- 1H-NMR δ_n (270 MHz, CDCl₃) 9.00 (1H, s, H-8), 7.80 (1H, s, H-2) 7.64-7.70 (4H, m, Ar H), 7.33-7.44 (6H, m, Ar H), 5.46 (1H, d, J 5.0 Hz, H-1') 4.98 (1H, dd, J 6.4, 5.1 Hz, H-2'), 4.86 (1H, dd, J 6.1, 3.6 Hz, H-3'), 4.30 (1H, m, H-4') 3.89 (2H, m, H-5') 2.56 (3H, s, SCH₃), 1.65 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃) 1.07 (9H, s, tert-Bu), Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 577 2321 C₃₀H₃₇N₆O₄SSI, errechnet MH⁺, 577 2305

Beispiel 8

6-Methylthio-3-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-imidazo[2,1-f]1,2,4 triazin

(Ia)



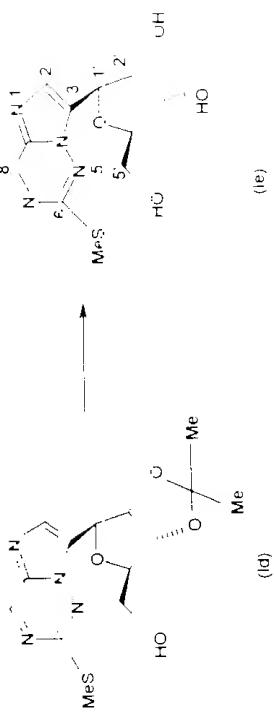
(IIIc)

Zur Lösung des Silylathers (IIIc) (211 mg, 0.37 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (THF) (12 ml) wurde n-BuLi/NF (TBAF, 0.73 ml, 1M in THF, 0.73 mmol) gegeben und das Gemisch 30 min bei 25 °C geruhrt. Nach Verdunnen mit Ether wurde Wasser (20 ml), zugetragen, die organische Phase abgetrennt mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit 60 bis 70 % Ether in Petrolether erhält man den Alkohol (Ic) als weißen Feststoff (111 mg, 90 %) mit Schmelzpunkt 92 bis 93 °C (aus DCM/Petrolether). IR-Spektrum ν_{max} ([NaCl-Film/cm⁻¹]) 3441w (OH), 2935w, 2876w, 1694w, 1626w, 1591s, 1531s, 1471s, 1422s, 1382s, 1304s, 1274w, 1214s, 1157w, 1122s, 1078s, 921w, 862w, 763w, 735w, 662w. ¹H-NMR-Spektrum δ, (270 MHz CDCl₃) 8.99 (1H, s, H-8), 7.82 (1H, s, H-2), 5.31 (1H, d, J 5.5 Hz, H-1'), δ, 5.16 (1H, dd, J 6.6, 5.5 Hz, H-2'), 4.96 (1H, dd, J 6.6, 3.7 Hz, H-3), 4.25 - 4.27 (1H, m, H-4), 3.85 - 3.50 (2H, m, H-5), 2.91 - 3.22 (1H, m, OH), 2.62 (3H, s, SCH₃), 1.62 (3H, s, CH₃) 1.37 (3H, s, CH₃). Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 339 1144, C₁₄H₁₉N₄O₄S errechnet MH⁺, 339 1127

Beispiel 9

6-Methylthio-3-(2',3'-O-isopropylidene-β-D-ribofuranosyl)-imidazo[2,1-f]1,2,4 triazin (Ie)

(Id)

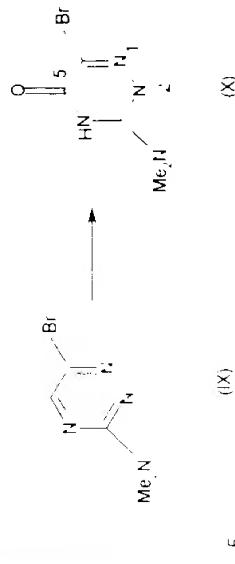


(Ie)

Eine Lösung aus 1,3-Dioxolan (Id) (50.9 mg, 0.15 mmol), Eisessig (2ml) und Wasser (1 ml) wurde bei 25°C 18 Stunden geruhrt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation in Ethanol wurde (Ie) (27 mg, 60 %) als weißes Kristalle erhalten. Schmelzpunkt (227-228 °C) (FIDH); IR-Spektrum ν_{max} ([NaCl/Nujol/cm⁻¹]) 3441 (OH), 3202 (OH), 1693w, 1630w, 1529w, 1311s, 1225s, 1172s, 1116s, 1063w, 1040w, 985w, 957w, 931w, 774w NMR-Spektrum δ, (270 MHz, DMSO-d₆/D₂O) 9.14 (1H, s, H-8), 7.97 (1H, s, H-2), 5.16 (1H, d, J 6.2 Hz, H-1'), 4.42 (1H, dd, J 6.0, 5.5 Hz, H-2'), 4.00-4.08 (1H, m, H-3), 3.90-3.91 (1H, m, H-4), 3.52-3.58 (2H, m, H-5), 2.65 (3H, s, SCH₃). Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 299 0809 C₁₄H₁₉N₄O₄S errechnet MH⁺, 299 0814

Beispiel 10

6-Brom-3-dimethylamino-1,2,4-triazin-5(4H)-on (X)

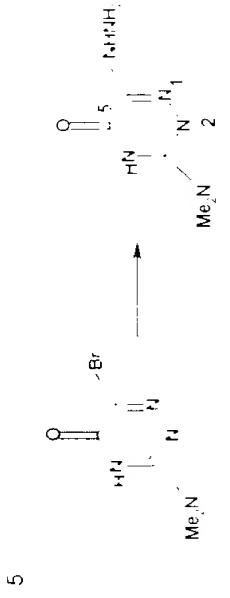


Wasserstoffperoxid (27 %ige Lösung in Wasser, 0.53 ml, 4.56 mmol) wurde der Lösung von 6-Brom-3-dimethylamino-1,2,4-triazin (IX) (J. Org. Chem. 43 (1978) 2514) (500 mg, 2.46 mmol) in Eisessig (4 ml) bei 5°C hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 25°C 12 Stunden geruhrt. Der entstandene Niederschlag wurde gesammelt mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt das Keton (X) (368 mg, 68 %) als weiße Kristalle mit Schmelzpunkt 251–262°C (Ethanol).

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/NaJ/cm⁻¹) 3114w, 1608s, 1567s, 1504s, 1435s, 1403s, 1254w, 1211w, 1156w, 1133w, 1076s, 1016s, 908s, 865w, 769s, 701w, 646w, ¹H-NMR Spektrum δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆), δ : 7.2 (brH, s, NCH₃), Massenspektrum: Gefunden M⁺ 220.9866 C₅H₁₀N₂O berechnet M 220.9861, Gefunden M⁺ 218.9885 C₅H₉⁷⁹BrN₂O berechnet M 218.9881

3-Dimethylamino-6-hydrazino-1,2,4-triazin-5(4H)-on (X)

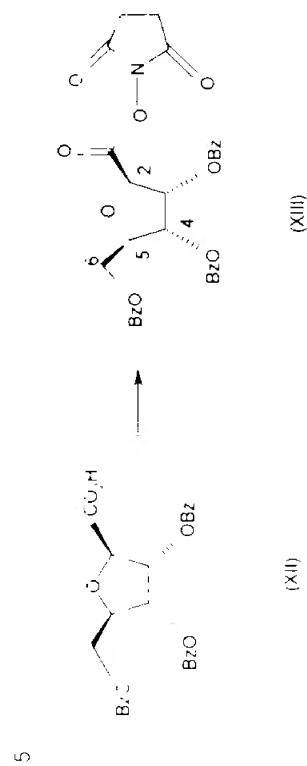
Beispiel 11



(Y)

Hydrazin-monohydrat (1.44 ml, 30 mmol) wurde unter Rühren zur Lösung des Bromids (X) (2.20 g, 10 mmol) in Wasser (80 ml) bei 25°C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Kristallisierung mehrere Stunden stehen gelassen. Nach Auffüllern der Krystalle Waschen mit Wasser. Trocknen an der Luft erhielt man das Hydrazin (XI) (1.08 g, 63 %) als weißem Feststoff mit Schmelzpunkt 264–265°C (aus Ethanol). IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/NaJ/cm⁻¹) 3324s, 3301s, (NH), 1641s (C=O), 1575s, 1516s, 1397s, 1304w, 1260w, 1204w, 1165w, 1133w, 1068w, 1060s, 1005w, 923s, 823w, 786s, 709s, 683s; NMR-Spektrum δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (2H, bs, NH), 7.18 (1H, bs, NH), 2.96 (6H, s, NCH₃). Massenspektrum Gefunden M⁺ 170.0933 C₅H₁₀N₆O, berechnet M, 170.0916

Beispiel 12



Zur Lösung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylcarbonsäure (XII) (Collect Czech Chem Comm 43 (1978) 1431) (1.85 g,

3.77 mmol) in Tücherien 1,2-Dichlorethan (32 ml) tugte man 1,3.

Dicyclohexylcarbodiimid (57 mg, 0.15 mmol) und N-Hydroxybernsteinsäure (478 mg, 4.15 mmol) zu Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur unter N₂-Gas gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengegnet. Das Rohprodukt der Verbindung (XIII) (99 %) konnte direkt

für die Folgeumsetzung verwendet werden (siehe Beispiel 13)

5

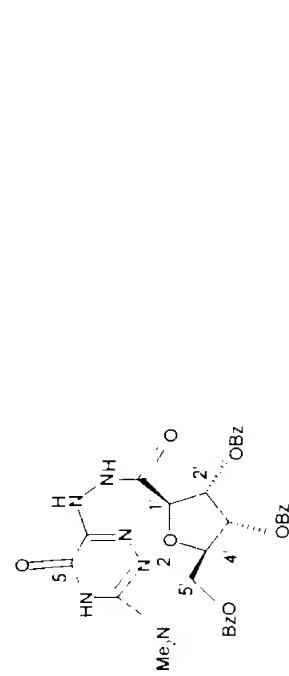
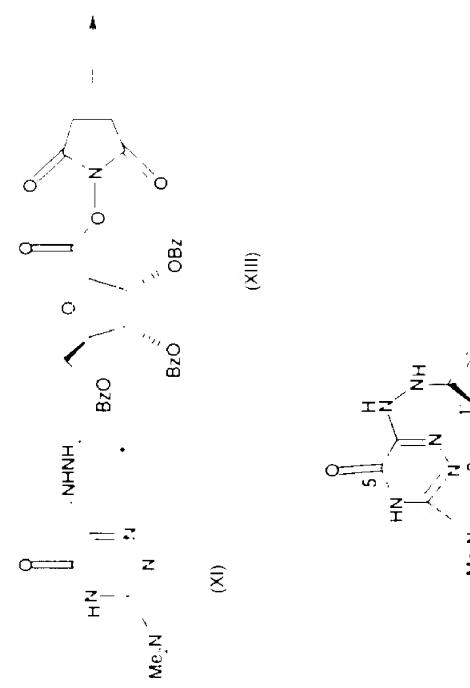
Zur Lösung des Hydrazins (XI) (706 mg, 4.15 mmol) in trockenem DMF (120 ml) wurde eine Lösung der aktivierten Säure (XIII) (2.2 g, 3.78 mmol) in trockenem DMF (20 ml) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 24 Stunden Ruhren bei 60°C unter Stickstoffatmosphäre wurde überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt und

der Rückstand in DCM gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen gelben Schaum, der über Kieselgel chromatographiert wurde (Laufmittel 10 %iges Aceton in DCM). Ausbeute 1.88 g = 78 % d Th. Verbindung (IVa) als farblose Kristalle. Schmelzpunkt 125-126°C

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3253bs (NH), 3064w, 3010w, 2978w, 1730s (C=O, Ester), 1715s (C=O, Amid), 1651s, 1643s, 1602s, 1587s, 1557w.

Beispiel 13

N-[(2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-carbonyl-γ,γ'-bersteinsäureimid (XIII)]



(XIII)

(XIII)

(XIII)

5

Zur Lösung des Hydrazins (XI) (706 mg, 4.15 mmol) in trockenem DMF (120 ml) wurde eine Lösung der aktivierten Säure (XIII) (2.2 g, 3.78 mmol) in trockenem DMF (20 ml) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 24 Stunden Ruhren bei 60°C unter Stickstoffatmosphäre wurde überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt und

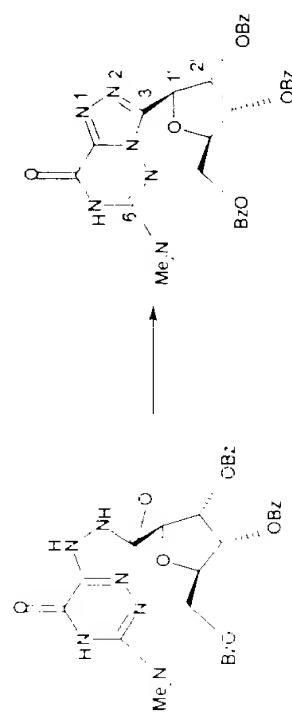
der Rückstand in DCM gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen gelben Schaum, der über Kieselgel chromatographiert wurde (Laufmittel 10 %iges Aceton in DCM). Ausbeute 1.88 g = 78 % d Th. Verbindung (IVa) als farblose Kristalle. Schmelzpunkt 125-126°C

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3253bs (NH), 3064w, 3010w, 2978w, 1730s (C=O, Ester), 1715s (C=O, Amid), 1651s, 1643s, 1602s, 1587s, 1557w.

1538w, 1515s, 1505s, 1471w, 1464w, 1454s, 1397w, 1316w, 1271s, 1179s, 1179w, 1097w, 1026w, 931s, 756s, 711s, 687w.
 NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 9.98 (1H, bs, NH), 8.96 (1H, d, J 3.5, NH), 7.83, 7.35 (4H, m, Ar H), 7.80 (2H, d, J 1.4 Hz, Ar H), 7.28, 7.58 (3H, m, Ar H), 6.16 (1H, dd, J 8.2, 4.6 Hz, H-2'), 6.00 (1H, dd, J 4.8, 2.1 Hz, H-3'), 4.94 (1H, d, J 2.1 Hz, H-1') 4.81 - 4.86 (1H, m, H-4'), 4.67 (1H, s, NH), 4.62, 4.71 (2H, m, H-5), 3.04 (6H, s, NCH_3). Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ 543.2222, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3$, errechnet MH^+ 543.2153.

Beispiel 14

6-Dimethylamino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin-8(7H)-on (IIa-2)

(IIa-2)
(IIa-2)

Methode A

Die Lösung des Hydrazids (IVa) (200 mg, 0.31 mmol) in trockenem DMF (40 ml) wurde für 24 Stunden unter Stickstoffgas auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen überschüssigen Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (DCM) gelöst. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über MgSO_4 und Einengen im Vakuum erhielt man einen gelben Feststoff, der nach Chromatographie über Kieselgel mit 2 bis

5 % Aceton/DCM die Verbindung (IIa-2) (113 mg, 58 %) mit dem Schmelzpunkt 125-126°C (Petrolether/EtOAc) ergab IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3200w, (NH) 1728w (C=O, Ester), 1611s, 1493s, 1452s, 1381s, 1316s, 1270s 1178w, 1123s, 1071s, 1026w, 912w, 786w, 711s, 648w, NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 9.2-

5 8.11 (6H, m, Ar H), 7.31 - 7.57 (9H, m, Ar H), 6.44 (1H, dd, J 5.8, 4.4 Hz, H-2') 6.42 (1H, t, J 6.2 Hz, H-3'), 5.82 (1H, d, J 4.4 Hz, H-1'), 4.64 - 4.80 (6H, m, H-4' und H-5') 3.19 (6H, s, NCH_3). Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ 625.2090, $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6$, berechnet MH^+ 625.247.

10

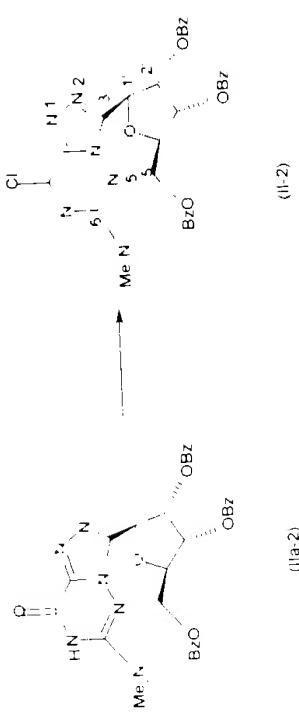
Methode B

Eine Lösung des Hydrazids (XI) (100 mg, 0.59 mmol) (s Beispiel 13) der Säure (XIII) (318 mg, 0.65 mmol) (s Beispiel 13), DCC (134 mg, 0.65 mmol) und N-15 Hydroxysuccinimid (74.5 mg, 0.65 mmol) in trockenem DMF wurde für 24 Stunden im Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand in Essigester gelöst, die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeelegt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde mit 2 bis 5 % Aceton/DCM an Kieselgel chromatographiert und ergab die Verbindung (IIa-2) (56.5 mg, 58 % d.Th.) als weißer Feststoff der Zusammensetzung wie nach Methode A erhalten.

Beispiel 15

8-Chlor-6-dimethylamino-3-(2',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]1,2,4-triazin (II-2)

5

**Methode A**

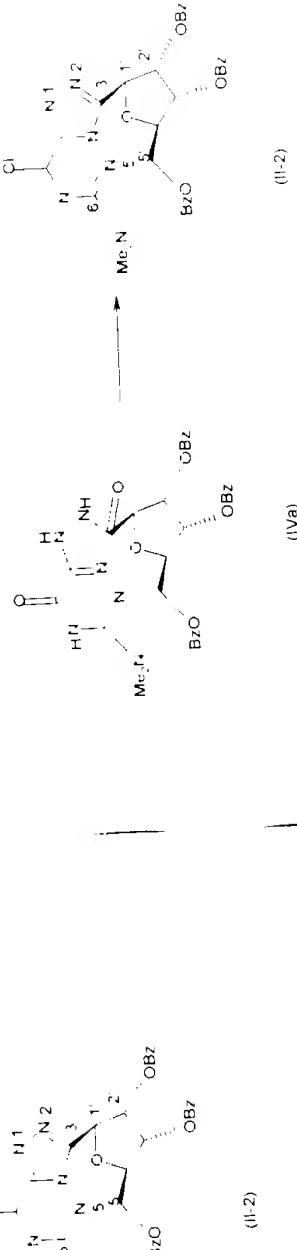
0 Eine Mischung des geschützen C-Nukleosids (IIa-2) (150 mg, 0.24 mmol), N,N-Dimethylamin (1 ml) und Phosphoroxychlorid (4 ml) wurde 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels im Vakuum wurde mit einem Eis/Wasser-Gemisch versetzt. Nach 5 Extraktion mit Essigester (3x) wurde die kombinierte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengeßt. Chromatographie des Rückstands mit 30 bis 40 % gem. Ether in Petrolether ergab das Chlorid (II-2) (93 mg, 60 % d Th.) als gelbe Kristalle mit dem Schmelzpunkt 88-90°C (DCM/Petrolether).

IR-Spektrum "..., NaCl/Film/cm⁻¹) 3065w, 3034w, 3010w, 1729s (C=O, Ester).
O 1596s, 1574s, 1505s, 1486s, 1452s, 1417s, 1382w, 1344w, 1316s, 1270s, 1179w.
O 1155, 1123s, 1096s, 1071s, 1027w, 958w, 912w, 805w, 785w, 712s, 688w.
5 NMR-Spektrum δ_H (270 MHz, CDCl₃) 7.91-8.00 (6H, m, Ar H), 7.49-7.56 (3H, m, Ar H), 7.31-7.38 (6H, m, Ar H), 6.48 (1H, dd, J 5.7, 4.39 Hz, H-2), 6.18 (1H, t, J 6.2

Hz, H-3'), 5.88 (1H, d, J 4.4 Hz, H-1), 4.63-4.82 (2H, m, H-4' und H5'), 3.21 (6H s, NCH₃).

Massenspektrum (FBA, NBA): Gefunden MH⁺, 643 1738. C₃₂H₃₅CIN₄O, berechnet MH, 643 1708

5

Methode B

(II-2)

(IVa)

10

Eine Mischung des Hydrazids (IVa) (100 mg, 0.16 mmol) und Phosphoroxychlorid (POCl₃) (4 ml) wurde für 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit einem Eis-Wasser-Gemisch versetzt. Nach Extraktion mit Essigester (3x). Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit 30 bis 40 % Ether in Petrolether am Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Chlorid (II-2) als gelbe Kristalle (78 mg, 62 %) deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.

15

0 Eine Mischung des Hydrazids (IVa) (100 mg, 0.16 mmol) und Phosphoroxychlorid (POCl₃) (4 ml) wurde für 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit einem Eis-Wasser-Gemisch versetzt. Nach Extraktion mit Essigester (3x). Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit 30 bis 40 % Ether in Petrolether am Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Chlorid (II-2) als gelbe Kristalle (78 mg, 62 %) deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.

0

0 Eine Mischung des geschützen C-Nukleosids (IIa-2) (150 mg, 0.24 mmol), N,N-Dimethylamin (1 ml) und Phosphoroxychlorid (4 ml) wurde 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels im Vakuum wurde mit einem Eis/Wasser-Gemisch versetzt. Nach 5 Extraktion mit Essigester (3x) wurde die kombinierte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengeßt. Chromatographie des Rückstands mit 30 bis 40 % gem. Ether in Petrolether ergab das Chlorid (II-2) (93 mg, 60 % d Th.) als gelbe Kristalle mit dem Schmelzpunkt 88-90°C (DCM/Petrolether).

0 IR-Spektrum "..., NaCl/Film/cm⁻¹) 3065w, 3034w, 3010w, 1729s (C=O, Ester).

0 1596s, 1574s, 1505s, 1486s, 1452s, 1417s, 1382w, 1344w, 1316s, 1270s, 1179w.

0 1155, 1123s, 1096s, 1071s, 1027w, 958w, 912w, 805w, 785w, 712s, 688w.

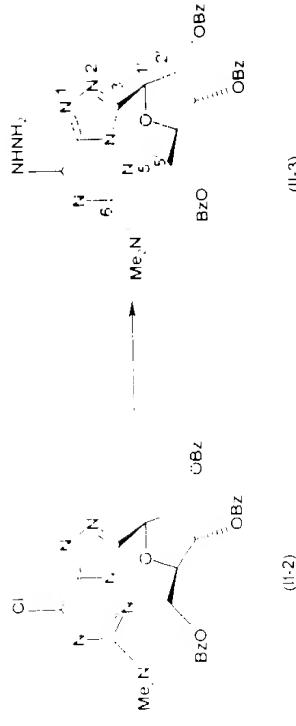
5 NMR-Spektrum δ_H (270 MHz, CDCl₃) 7.91-8.00 (6H, m, Ar H), 7.49-7.56 (3H, m, Ar H), 7.31-7.38 (6H, m, Ar H), 6.48 (1H, dd, J 5.7, 4.39 Hz, H-2), 6.18 (1H, t, J 6.2

Beispiel 16

77

6-Dimethylamino-8-hydrazino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin (II-3)

5



(II-2)

(II-3)

(I)

- 0 Zur Lösung des Chlorids (II-2) (80 mg, 0,13 mmol) in 2 ml Essigester wurde dabei entstanden ein gelber Niederschlag, der mit Essigester gewaschen und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert wurde. Man erhält Verbindung (II-3) (70 mg, 88 %) als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 78 bis 79°C.
IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹): 3217w, 3212w (NH), 3061w, 1725s (C=O, Ester).
5 1692w, 1680w, 1659w, 1602s, 1584s, 1574w, 1548s, 1537s, 1514w, 1485w, 1452s, 1409w, 1316s, 1270s, 1124s, 1026w, 962w, 711w
NMR-Spektrum δ_H (270 MHz, CDCl₃) 7.92 - 8.00 (6H, m, Ar H), 7.80 (1H, d, J 1.6 Hz, NH), 7.31 - 7.57 (9H, m, Ar H), 6.51 (1H, dd, J 5.7, 3.9 Hz, H-2'), 6.27 (1H, dd, J 6.9, 5.8 Hz, H-3'), 5.85 (1H, d, J 3.9 Hz, H-1'). 4.71-4.80 (2H, m, H-4' und H-5a').
10 4.64-4.68 (1H, M, H-5b'), 3.18 (6H, s, NCH₃).
0 Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH⁺, 639.2366 C₃₂H₃₁N₆O; berechnet MH 639.2316

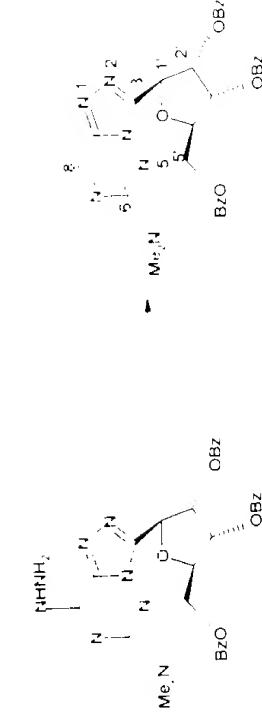
Beispiel 17

78

6-Dimethylamino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin (If)

5

Methode A



(II-3)

(I)

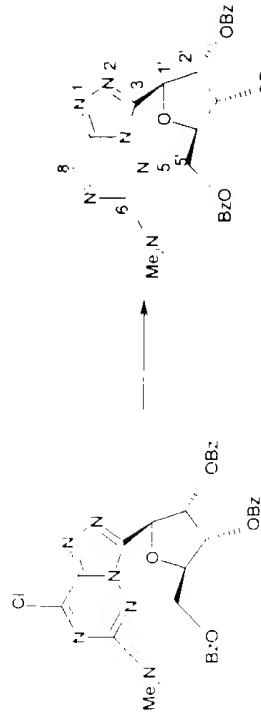
- 10 Zur Lösung der Hydrazinverbindung (II-3) (60 mg, 0,09 mmol) in Ethanol (4 ml) wurde gelbes HgO (61 mg, 0,28 mmol) 25°C hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkuhlen Abfiltrieren über Celite. Waschen mit Ethanol und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen gelben Feststoff, der mit 10 bis 20 % Ether im Petrolether an Kieselgel chromatographiert wurde. Ausbeute: 31 mg = 55 % d Th an Verbindung (If), als schwach gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 79 bis 80°C (aus DCM/Petrolether).

- 20 IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹): 3065w, 3035w, 2929w, 1726s (C=O, ester).
1682w, 1601s, 1565w, 1515w, 1493w, 1452w, 1416w, 1387w, 1342w, 1316w
1269s, 1178w, 1122s, 1097s, 1071s, 1026s, 993w, 921w, 875w, 805w, 789w, 761w
711s, 687w. NMR-Spektrum δ_H (270 MHz, CDCl₃) 9.19 (1H, s, H-8), 7.93-8.02 (6H m, Ar H), 7.50-7.56 (3H, m, Ar H), 7.34-7.40 (6H, m, Ar H), 6.48 (1H, dd, J 5.8, 4.4

$\text{Hz}, \text{H}^2)$ 6.21 (1H , t, J 6.2 Hz, H-3), 5.90 (1H , d, J 4.2 Hz, H-1),
4.66-4.80 (3H, m, H-4 und H-5), 3.24 (6H, s, NCH₃).

Massenspektrum: Gefunden: MH⁺: 609 2113 C₁₄H₁₇N₆O₅; berechnet MH⁺: 609 2098

5 Methode B



(III-2)
(II)

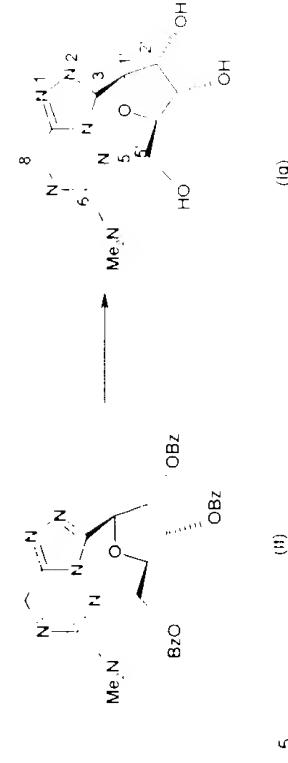
Zur Lösung der Chlorverbindung (II-2) (100 mg, 0,16 mmol) in trockenem Essigester (6 ml) wurden 5 % Palladium/Kohle (17 mg) und Magnesiumoxid (16 mg, 0,41 mmol) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur mehrere Tage mit Wasserstoffgas überlagert. Nach Abfiltrieren über Celite, Waschen mit Essigester und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 10 bis 20 %igem Ether in Petrolether an Kieselgel chromatographiert. Man erhält Verbindung (II) als gelbe Kristalle (91 mg, 96 %) mit identischen Analysendaten, verglichen mit dem Produkt nach Methode A.

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

Beispiel 18

6-Dimethylamino-3'-ß-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazolo[3,4-f]1,2,4-triazin (Ig)

5



Eine Lösung des geschützten C-Nukleosids (I-f) (90 mg, 0,15 mmol) in MeOH/NH₃ (5 ml, gesättigt bei 0°C) wurde 2 Tage bei Raumtemperatur geruhrt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit 10 bis 15 %igem MeOH in DCM ergab die Verbindung (I-g) (38 mg, 86 %) als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 171-173°C (Aceton).

IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3387bw, 3230bw (OH), 3021w, 1614s, 1573s, 1512w, 1481s, 1466w, 1440s, 1423s, 1384w, 1366w, 1344s, 1285s, 1216s, 1130s.

15 1100s, 1055s, 1032s, 1004s, 990w, 960s, 853s, 759s; NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆+D₂O) 9.35 ('H, s, H-8), 5.16 ('H, d, J 6.2 Hz, H-1), 4.68 ('H, t, J 5.3 Hz, H-2), 4.15 ('H, t, J 5.1 Hz, H-3'), 3.88-3.93 (1H m, H-4'), 3.44-3.62 (2H, m, H-5), 3.12 (6H, s, NCH₃).

Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH⁺: 297 1330 C₁₄H₁₇N₆O₄ errechnet MH⁺: 297 1311.

Methode B

Zur Lösung des geschützten C-Nukleosids (I-f) (50 mg, 0,08 mmol) in trockenem

Methanol (4 ml) wurde Natriummethanolat (14 mg, 0.26 mmol) zugegeben. Nach Röhren bei Raumtemperatur für 2 h wurde mit 0,1 ml Wasser die Reaktion beendet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Kieselgel chromatographiert, Laufmittel 10 bis 15 % Methanol in DCM (Gradientenelution).

Man erhält die Verbindung (I-g) (21.9 mg, 90 %) als gelbliche Kristalle, deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.

5

Beispiel 19

- 0 Verbindung (Ib) (8 mg, 0.03 mmol) wurde in 6M wässriger salzsaurer Lösung (2 ml) bei Raumtemperatur gelöst. Nach 10 min wurde die Lösung eingengt und das Wasserveradditionsprodukt (Ib) erhalten.
- NMR-Spektrum δ , (300 MHz, D₂O) 8.22 (1H, s, H-5), 6.62 (1H, s, H-7), 5.05 (1H, d, J = 7 Hz, H-1'), 4.71 (1H, m, H-2'), 4.25 (1H, m, H-3'), 4.18 (1H, m, H-4'), 3.48 (2H, m, H-5).
- 5

In den folgenden Tabellen sind weitere Beispiele der Formel (I) aufgeführt, welche entsprechend den obengenannten Herstellungsbeispielen oder analog zu diesen Beispielen und den in der Beschreibung genannten Verfahren erhalten werden.

0

Erläuterungen zu den nachstehenden Tabellen und Tabellenbeispielen.

In der jeweiligen Tabelle gehören die Definitionen der Verbindung mit einer Nummer gemäß Schema N-1 ("N Bindestrich eins") zur Formel (1), wobei mit der ganzen Zahl "N" die einzelnen Verbindungen laufend nummeriert sind, d.h. die ersten vier Verbindungen der Formel (1) haben die Nummern 1-1, 2-1, 3-1, 4-1. Entsprechend sind Verbindungen der Formel (2) nach dem Schema N-2 und Verbindungen der Formel (3) nach dem Schema N-3 nummeriert.

0

Mit den stereochemischen Bezeichnungen α und β sind die Stellungen der Bindungen an den cyclischen Resten relativ zueinander ablesbar, d.h. eine Bezeichnung 1- β , 4- β oder 1,4- β an einem Dihydrohydrofuranrest der Formel



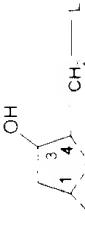
5

bedeutet, daß die Bindungen an Position 1 und 4 auf derselben Seite stehen bezogen auf die Ringebene (cis-Orientierung). Hinsichtlich der absoluten Konfiguration sagt diese Bezeichnung nichts aus, die Formel umfaßt deshalb beide enantiomorphe Formen des Restes.

Zur Bezeichnung einer enantiomorphen Form des Restes wird die in der Zuckerchemie üblich D,L-Nomenklatur verwendet. Im Falle eines Fünfringes der vom Furansylerest abgeleitet ist, bezieht sich die Bezeichnung "D" auf die absolute Konfiguration am asymmetrischen C-Atom in Ringposition 4 des Restes. Ein Rest

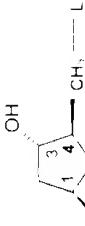
15

der Formel



mit der Zusatzbezeichnung D-1,4- β -3- α (oder ausführlicher 4D-1,4- β -3- α) ist gleichbedeutend mit der Stereoformel

20



gemäß Schema N-1 ("N Bindestrich eins") zur Formel (1), wobei mit der ganzen Zahl "N" die einzelnen Verbindungen laufend nummeriert sind, d.h. die ersten vier Verbindungen der Formel (1) haben die Nummern 1-1, 2-1, 3-1, 4-1.

Entsprechend sind Verbindungen der Formel (2) nach dem Schema N-2 und

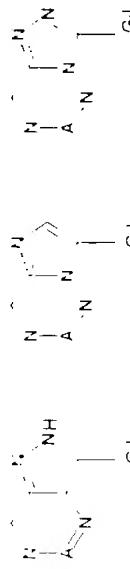
Verbindungen der Formel (3) nach dem Schema N-3 nummeriert.

0

Unter Anwendung der R,S-Nomenklatur entspricht dies der Konfiguration 4R an Ringposition 4, wenn als Prioritätenfolge folgende gilt 1. Sauerstoffatom 2 C-Atom an Position 3, 3. Gruppe CH₂-L, 4. Wasserstoffatom

Tabelle 1 Verbindungen der Formel (1), (2) und (3)
(siehe Erläuterungen zur Nomenklatur im vorstehenden Abschnitt)

Nr.	A	G-L	Phys. Daten	
			L	L
6-1	CH	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -L	6-2	6-3
6-2	"	"	"	"
6-3	"	"	"	"
7-1	CH	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -L	7-1	7-2
7-2	"	"	7-3	"
7-3	"	"	"	"
8-1	CH	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -L	8-1	8-2
8-2	"	"	8-3	"
8-3	"	"	"	"
9-1	CH	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -L	9-1	9-2
9-2	"	"	9-3	"
9-3	"	"	"	"
10-1	CH	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -L	10-1	14-β
14-β	"	"	"	"



(1)

(2)

(3)

Nr.	A	G-L	Phys. Daten	
			OH	OH
1-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ L	"	"
1-2	"	"	"	"
1-3	"	"	"	"
2-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ L	CH	L
2-2	"	"	"	"
2-3	"	"	"	"
3-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ L	OH	"
3-2	"	"	"	"
3-3	"	"	"	"
4-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ L	OH	1,4-β
4-2	"	"	"	"
4-3	"	"	"	"
5-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ L	OH	"
5-2	"	"	"	"
5-3	"	"	"	"

85

Phys. Daten

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
10.2	"	"	"	
10.3	"	"	"	
11.1	CH	CH ₂ —L OH	4D-1,4-β-2,3-α	
11.2	"	"	"	
11.3	"	"	"	
12.1	CH	CH ₂ —L OH	4D-1,4-β-2,3-α	227-228°C
12.2	"	"	"	
12.3	"	"	"	
13.1	CH	CH ₂ —L OH	1,3-β	
13.2	"	"	"	
13.3	"	"	"	
14.1	CH	CH ₂ —L OH	1,4-β	
14.2	"	"	"	
14.3	"	"	"	

86

Phys. Daten

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
15.1	CH	HO—C ₃ H ₆ —CH ₂ —L	1,4-β-2,3-α	
15.2	"	"	"	
15.3	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(OAc)CH ₂ —L	OAc	
16.1	CH	"	"	
16.2	"	"	"	
16.3	"	"	"	
17.1	CH	AcO—C ₃ H ₆ —CH ₂ —O—CH ₂ —L	OAc	Schaum
17.2	"	"	"	
17.3	"	"	"	
18.1	CH	AcO—C ₃ H ₆ —CH ₂ —CH ₂ —L	OAc	
18.2	"	"	"	
18.3	"	"	"	
19.1	CNH ₂	-CH ₂ —O—CH ₂ CH ₂ —L	OH	
19.2	"	"	"	
19.3	"	"	"	

Nr	A	G-L	T _L	Phys Daten
20-1	CNH ₂	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- β
20-2	"	"	"	"
20-3	"	"	"	"
21-1	CNMe ₂	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- β
21-2	"	"	"	"
21-3	"	"	"	171-173 °C
22-1	CSeMe	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
22-2	"	"	"	227-228 °C
22-3	"	"	"	"
23-1	CNMe ₂	BzO OBz	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
23-2	"	"	"	"
23-3	"	"	"	79-80 °C

Nr	A	G-L	T _L	Phys Daten
20-1	CNH ₂	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
20-2	"	"	"	"
20-3	"	"	"	"
21-1	CNMe ₂	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
21-2	"	"	"	"
21-3	"	"	"	171-173 °C
22-1	CSeMe	HO OH	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
22-2	"	"	"	227-228 °C
22-3	"	"	"	"
23-1	CNMe ₂	BzO OBz	CH ₂ -L	4D-1,4- β -2,3- α
23-2	"	"	"	"
23-3	"	"	"	79-80 °C

89

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
28-3	"	"	"	
29-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
29-2	"	"	"	
29-3	"	"	"	
30-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(OCH ₃)L	PO ₃ H ₂	
30-2	"	"	"	
30-3	"	"	"	
31-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
31-2	"	"	"	
31-3	"	"	"	
32-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
32-2	"	"	"	
32-3	"	"	"	
33-1	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
33-2	"	"	"	
33-3	"	"	"	
34-1	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
34-2	"	"	"	
34-3	"	"	"	
35-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
35-2	"	"	"	
35-3	"	"	"	
36-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
36-2	"	"	"	
36-3	"	"	"	
37-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	

90

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
37-2	"	"	"	
37-3	"	"	"	
38-1	CH	-CH ₂ CH=C(CH ₂)CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
38-2	"	"	"	
38-3	"	"	"	
39-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)L	PO ₃ H ₂	
39-2	"	"	"	
39-3	"	"	"	
40-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
40-2	"	"	"	
40-3	"	"	"	
41-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
41-2	"	"	"	
41-3	"	"	"	
42-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
42-2	"	"	"	
43-3	"	"	"	

91

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
43.1	CH		1.4-β	
43.2	"		"	
43.3	"		"	
44.1	CH		4D-1.4-β-2,3-α	> 220°C
44.2	"		"	
44.3	"		"	
45.1	CH		4D-1.4-β-2,3-α	
45.2	"		"	
45.3	"		"	
46.1	CH		1.3-β	
46.2	"		"	
46.3	"		"	

92

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
47.1	CH		1.4-β	
47.2	"		"	
47.3	"		"	
48.1	CH		1.4-β-2,3-α	
48.2	"		"	
48.3	"		"	
49.1	CH		1.3-β	
49.2	"		"	
49.3	"		"	
50.1	CH		1.4-β	
50.2	"		"	
50.3	"		"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
51-1	CH			
51-2	"			
51-3	"			
52-1	CH			
52-2	"			
52-3	"			
53-1	CH			
53-2	"			
53-3	"			
54-1	CH			
54-2	"			
54-3	"			
55-1	CH			
55-2	"			

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
56-3	"	"	"	
56-1	CH			P(O)(OH)(OEt)
56-2	"			
56-3	"			
57-1	CH			P(O)(OH)(OEt)
57-2	"			
57-3	"			
58-1	CH			P(O)(OH)
58-2	"			
58-3	"			
59-1	CH			P(O)(OCH ₂ O-
59-2	"			CO-t-Bu) ₂
59-3	"			
60-1	CH			P(O)(OCH ₂ O-
60-2	"			CO-t-Bu) ₂
60-3	"			
61-1	CNH ₂			PO ₃ H ₂
61-2	"			

95

Nr	A	G-L	L	Phys Daten
61-3	"	"	"	
62-2	"	"	"	
62-3	"	"	"	
63-1	CNMe ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
63-2	"	"	"	
63-3	"	"	"	
64-1	CSMe	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
64-2	"	"	"	
64-3	"	"	"	
65-1	N	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
65-2	"	"	"	
65-3	"	"	"	
66-1	N	HO C-C-C O	PO ₃ H ₂	
66-2	"	"	"	
66-3	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	CO ₂ H	
67-1	"	"	"	
67-2	"	"	"	
67-3	"	"	"	

96

Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
68-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ L	CO ₂ H	
68-2	"	"	"	
68-3	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
69-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
69-2	"	"	"	
69-3	"	"	"	
70-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
70-2	"	"	"	
70-3	"	"	"	
71-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
71-2	"	"	"	
71-3	"	"	"	
72-1	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
72-2	"	"	"	
72-3	"	"	"	
73-1	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ L	CO ₂ H	
73-2	"	"	"	
73-3	"	"	"	
74-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ L	CO ₂ Na	
74-2	"	"	"	
74-3	"	"	"	
75-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	CO ₂ Na	
75-2	"	"	"	
75-3	"	"	"	
76-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	CO ₂ Na	
76-2	"	"	"	

97

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
76-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
77-1	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
77-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
77-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
78-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
78-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
78-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
79-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
79-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
79-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
80-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
80-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
80-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
81-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
81-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
81-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	

98

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
82-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
82-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
82-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
83-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
83-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
83-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
84-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
84-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
84-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
85-1	CH	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
85-2	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	
85-3	H	<chem>CC(C(=O)Na)C=C(C=C)C=C</chem>	<chem>CO2H</chem>	

99

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
86-1	CH		CO ₂ H	"
86-2	"	"	"	"
86-3	"	"	"	"
87-1	CH		CO ₂ Na	14-β-2,3-α
87-2	"	"	"	"
87-3	"	"	"	"
88-1	CH		CO ₂ H	"
88-2	"	"	"	"
88-3	"	"	"	"
89-1	CH		CO ₂ H	14-β
89-2	"	"	"	"
89-3	"	"	"	"

100

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
90-1	CH		CO ₂ Na	"
90-2	"	"	"	4D-1,4-β-2,3-α
90-3	"	"	"	"
91-1	CH		CO ₂ H	1,4-β
91-2	"	"	"	"
91-3	"	"	"	"
92-1	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₂ L	CO ₂ Me
92-2	"	"	"	"
92-3	"	"	"	"
93-1	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ Me	CO ₂ Me
93-2	"	"	"	"
93-3	"	"	"	"
94-1	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ Me	CO ₂ Me
94-2	"	"	"	"
94-3	"	"	"	"

101

Nr	Phys. Daten	
	G-L	A
95-1	CH	L
95-2	"	CO ₂ Me
95-3	"	Me
96-1	CH	L
96-2	"	CO ₂ Me
96-3	"	L
97-1	CH	L
97-2	"	CO ₂ Me
97-3	"	Br
98-1	CH	L
98-2	"	CO ₂ Et
98-3	"	Me

102

Nr	Phys. Daten	
	G-L	A
99-1	CH	L
99-2	"	CO ₂ Et
99-3	"	L
100-1	CH	L
100-2	"	CO ₂ Et
100-3	"	L
101-1	CH	L
101-2	"	CO ₂ Me
101-3	"	L
102-1	CH	L
102-2	"	CO ₂ Me
102-3	"	L

103

Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
103-1	CH	OAc CH ₂ CH ₂ —L	CO ₂ Me	
103-2	"		"	4D-1,4- β -2,3- α
103-3	"		"	
104-1	CH		CO ₂ Me	
104-2	"		"	1,4- β
104-3	"		"	
105-1	CH		CO	
105-2	"		"	4D-1,4- β -2,3- α
105-3	"		"	
106-1	CNH ₂		CO ₂ H	
106-2	"		"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂
106-3	"		"	
107-1	CNH ₂		CO ₂ Na	
				4D-1,4- β -2,3- α

104

Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
107-2	"	"	"	
107-3	"	"	"	
108-1	CNMe ₂		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H
108-2	"	"	"	
108-3	CSMe		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H
109-1	"	"	"	
109-2	"	"	"	
109-3	"	"	"	
110-1	N		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H
110-2	"	"	"	
110-3	"	"	"	
111-1	N		HO C—C—C—O—CH ₂ —L	CO ₂ Na
111-2	"	"	"	4D-1,4- β -2,3- α
111-3	"	"	"	
112-1	N		CH ₂ —C ₅ H ₉ —O—CH ₂ —L	CO ₂ H
112-2	"	"	"	1,4- β
112-3	"	"	"	

105

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
113-1	C-F	OH OH CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ -L	4D-1,4-β-2,3-α
113-2	"	"	"	"
113-3	"	"	"	"
114-1	R-CN	OH OH CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ -L	4D-1,4-β-2,3-α
114-2	"	"	"	"
114-3	"	"	"	"
115-1	C-COMe	OH OH CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ -L	4D-1,4-β-2,3-α
115-2	"	"	"	"
115-3	"	"	"	"
116-1	CH	CH ₂ CH ₂ -L	NHSO ₂ CF ₃	"
116-2	"	"	"	"
116-3	"	"	"	"

106

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
117-1	CH	CH ₂ CH ₂ -L	S(=O)NHCOMe	"
117-2	"	"	"	"
117-3	"	"	"	"
118-1	CNHB	CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ H	"
118-2	"	"	"	"
118-3	"	"	"	"
119-1	N	"	CO ₂ H	"
119-2	"	"	"	"
119-3	"	"	"	"
120-1	C-SH	"	CO ₂ H	"
121-2	"	"	"	"
121-3	"	"	"	"
122-1	C-OH	"	CO ₂ H	"
122-2	"	"	"	"
122-3	"	"	"	"
123-1	C-Cl	"	"	"
123-2	"	"	"	"
123-3	"	"	"	"
124-1	C-N ₃	"	CO ₂ H	"

107

Nr	A	G-L	L	Phys Daten
124-2	"	"		
124-3	"	"		
125-1	C-CN	"	CO ₂ H	
125-2	"	"	"	
125-3	"	"	CO ₂ H	
126-1	C-OMe	"	"	
126-2	"	"	"	
126-3	"	"	SO ₃ Na	
127-1	CH	"	"	
127-2	"	"	"	
127-3	"	"	"	
128-1	COH	"	SO ₃ Na	
128-2	"	"	"	
128-3	"	"	"	
129-1	CSH	"	SO ₃ Na	
129-2	"	"	"	
129-3	"	"	SO ₂ NH ₂	
130-1	COH	"	SO ₂ NH ₂	
130-2	"	"	SO ₂ NH ₂	
130-3	"	"	SO ₂ NH ₂	
131-1	CCN	"	SO ₂ NH ₂	
131-2	"	"	SO ₂ NH ₂	
131-3	"	"	SO ₂ NH ₂	
132-1	C-N ₃	"	CO-NMe ₂	
132-2	"	"	CO-NMe ₂	
132-3	"	"	PO(OPh) ₂	

108

Nr	A	G-L	L	Phys Daten
133-1	CCN	"	CO ₂ Na	
133-2	"	"	"	
133-3	"	"	"	
134-1	C-OMe	"	CO ₂ Na	
134-2	"	"	"	
134-3	"	"	"	
135-1	CH	"	NHSO ₂ CF ₃	
135-2	"	"	"	
135-3	"	"	"	
136-1	"	"	"	
136-2	"	"	"	
136-3	"	"	"	
137-1	"	"	"	
137-2	"	"	"	
137-3	"	"	"	
138-1	"	"	CO-NHSO ₂ Me	
138-2	"	"	"	
138-3	"	"	"	
139-1	"	"	"	
139-2	"	"	"	
139-3	"	"	"	
140-1	"	"	"	

109

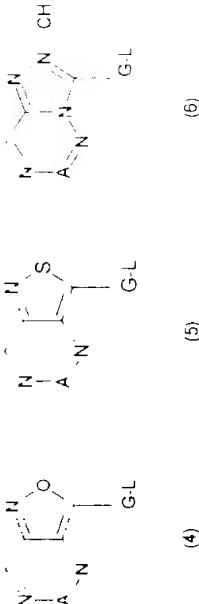
Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
140-2	"	"	"	
140-3	"	"	"	
141-1	"	"	"	
141-2	"	"	"	
141-3	"	"	"	
142-1	"	"	"	
142-2	"	"	"	
142-3	"	"	"	
143-1	C-NO ₂	OAc	OAc	
143-2	"	"	"	
143-3	"	"	"	
144-1	C-CF ₃	OAc	OAc	
144-2	"	"	"	
144-3	"	"	"	
145-1	CH	OH OH	O-CO-Et	
145-2	"	"	"	
145-3	"	"	"	

110

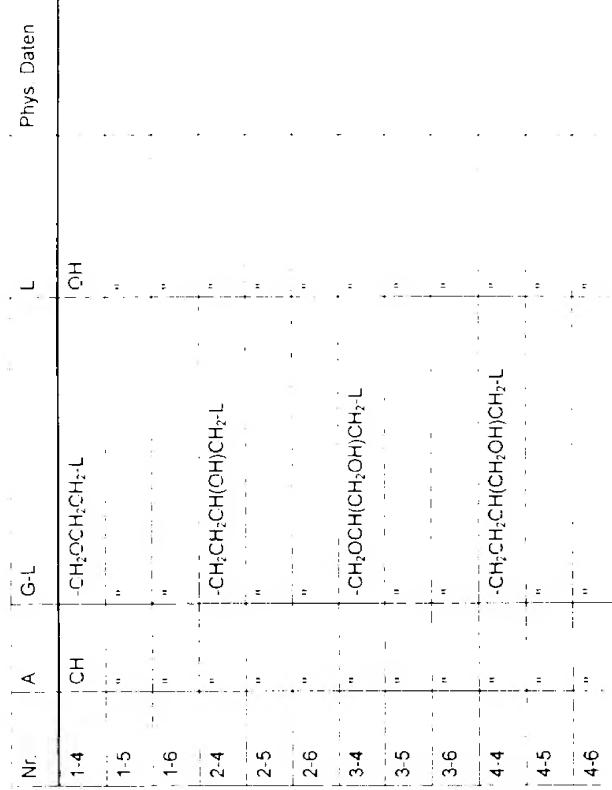
Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
146-1	"	EtCOO	OOC-Et	
146-2	"	"	"	
146-3	"	"	"	
147-1	C-Me	CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂	
147-2	"	"	"	
147-3	"	"	"	
148-1	C-Et	"	"	
148-2	"	"	"	
148-3	"	"	"	
149-1	N	OH OH	NHAC	
149-2	"	"	"	
149-3	"	"	"	
150-1	"	"	"	
150-2	"	"	"	
150-3	"	"	"	
151-1	"	"	NHSO ₂ CH ₂ CN	
151-2	"	"	NHSO ₂ Me	

Nr	A	G-L	Phys. Daten
151-3	"		
152-1	"		CONHSO ₂ Me
152-2	"		
152-3	"		
153-1	"		CONMe ₂
153-2	"		
153-3	"		
154-1	"		PO(OPh) ₂
154-2	"		
154-3	"		PO(O-n-Bu) ₂
155-1	"		
155-2	"		
155-3	"		
156-1	CH	OH	
156-2	"		
156-3	"		
157-1	CH	OAc	OH
157-2	"		
157-3	"		
158-1	CH	CO ₂ H	
158-2	"		

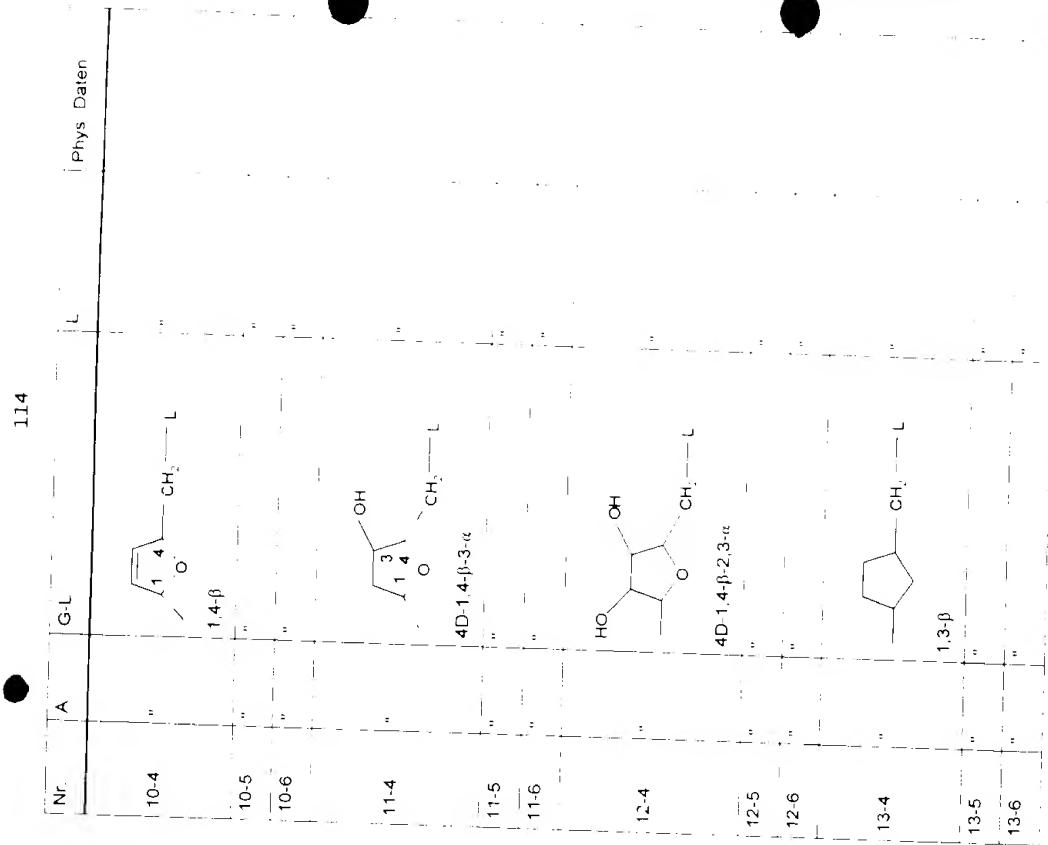
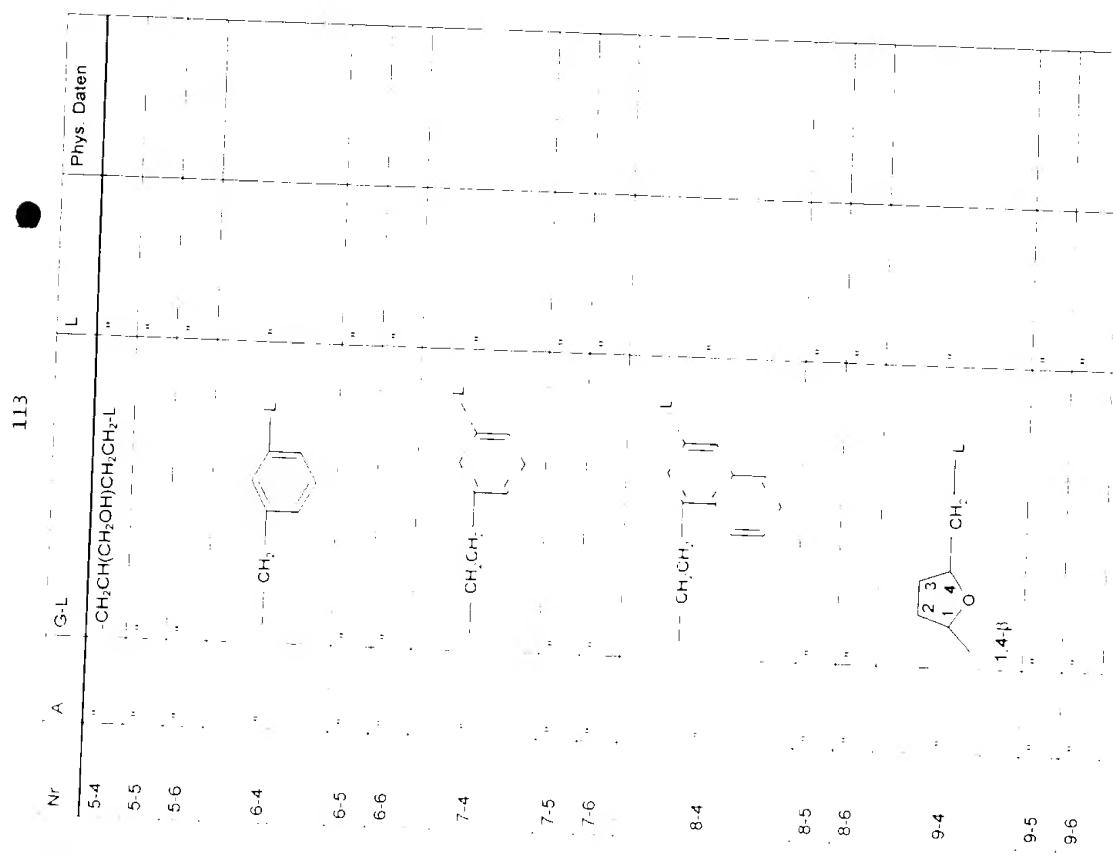
Tabelle 2. Verbindungen der Formel (4), (5) und (6)
(zum Aufbau der Tabelle 2 vgl. analoge Erläuterungen zu Tabelle 1)



(4) (5) (6)



10



Nr	A	G-L	Phys. Daten	
			L	
14.4	"	1,4-β	"	
14.5	"	1,4-β	"	
14.6	"	1,4-β	"	
15.4	"	1,4-β-2,3-α	"	
15.5	"	1,4-β-2,3-α	"	
15.6	"	1,4-β-2,3-α	"	
16.4	"	1,4-β-2,3-α	"	
16.5	"	1,4-β-2,3-α	"	
16.6	"	1,4-β-2,3-α	"	
17.4	"	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	"	
17.5	"	OAc	"	
17.6	"	OAc	"	
18.4	"	-CH ₂ CH ₂ CH(OAc)CH ₂ -L	"	
18.5	"	OAc	"	
18.6	"	OAc	"	

Nr	A	G-L	Phys. Daten	
			L	
19.4	"	Ac-O	"	OAc
19.5	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
19.6	"	Ac-O	"	
20.4	"	1,4-β-2,3-α	"	
20.5	"	20.6	"	
21.4	N	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	"	OH
21.5	"	21.6	"	
22.4	N	HO	"	
22.5	"	22.6	"	4D-1,4-β-2,3-β

1117

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
23.4	N		OH	4D-1,4-β-2,3-β
23.5	"	"	"	"
23.6	"	"	"	"
24.4	N		OH	4D-1,4-β-2,3-α
24.5	"	"	"	"
24.6	"	"	"	"
25.4	N		OBz	4D-1,4-β-2,3-α
25.5	"	"	"	"
25.6	"	"	"	"
26.4	"		Me	4D-1,4-β-2,3-α
26.5	"	"	"	"
26.6	"	"	"	"
27.4	CH		-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ L	4D-1,4-β-2,3-α
27.5	"	"	"	"
27.6	"	"	"	"
28.4	"		-CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
28.5	"	"	"	"
28.6	"	"	"	"
29.4	N		-CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
29.5	"	"	"	"
29.6	CH		-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
30.4	CH	"	"	"
30.5	"	"	"	"
30.6	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
31.4	"	"	"	"
31.5	"	"	"	"
31.6	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	4D-1,4-β-2,3-α
32.4	"	"	"	"
32.5	"	"	"	"

1118

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
26.5	"	"	"	"
26.6	"	"	"	"
27.4	CH		-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ L	4D-1,4-β-2,3-α
27.5	"	"	"	"
27.6	"	"	"	"
28.4	"		-CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
28.5	"	"	"	"
28.6	"	"	"	"
29.4	N		-CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
29.5	"	"	"	"
29.6	CH		-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
30.4	CH	"	"	"
30.5	"	"	"	"
30.6	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-L	4D-1,4-β-2,3-α
31.4	"	"	"	"
31.5	"	"	"	"
31.6	CH		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	4D-1,4-β-2,3-α
32.4	"	"	"	"
32.5	"	"	"	"

119

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
32-6	"	"	"	
33-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
33-5	"	"	"	
33-6	"	"	"	
34-4	CH	-CH ₂ OC(=O)CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
34-5	"	"	"	
34-6	"	"	"	
35-4	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
35-5	"	"	"	
35-6	"	"	"	
36-4	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
36-5	"	"	"	
36-6	"	"	"	
37-4	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂	
37-5	"	"	"	
37-6	"	"	"	
38-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
38-5	"	"	"	
38-6	"	"	"	
39-4	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
39-5	"	"	"	
39-6	"	"	"	
40-4	CH	-CH ₂ CH ₂ C(=CH ₂)OCH ₂ L	PO ₃ H ₂	
40-5	"	"	"	
40-6	"	"	"	
41-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ R) ₂ L	PO ₃ H ₂	

120

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
41-5	"	"	"	
41-6	"	"	"	
42-4	CH	-CH ₂ CH ₂ L	L	PO ₃ H ₂
42-5	"	"	"	
42-6	"	"	"	
43-4	CH	-CH ₂ CH ₂ L	L	PO ₃ H ₂
43-5	"	"	"	
43-6	"	"	"	
44-4	CH	1,4-β	CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂
44-5	"	"	"	
44-6	"	"	"	
45-4	CH	1,4-β	CH ₂ CH ₂ L	PO ₃ H ₂
45-5	"	"	"	
45-6	"	"	"	
46-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ L	CO ₂ H	

121

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
46-5	"	"	"	
46-6	"	"	"	
47-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ L	CO ₂ H	
47-5	"	"	"	
47-6	"	"	"	
48-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
48-5	"	"	"	
48-6	"	"	"	
49-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
49-5	"	"	"	
49-6	"	"	"	
50-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ OC(=O)CH ₂ L	CO ₂ H	
50-5	"	"	"	
50-6	"	"	"	
51-4	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ H	
51-5-	"	"	"	
51-6	"	"	"	
52-4	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ L	CO ₂ H	
52-5	"	"	"	
52-6	"	"	"	
53-4	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ L	CO ₂ Na	
53-5	"	"	"	
53-6	"	"	"	
54-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OC(=O)CH ₂ L	CO ₂ Na	
54-5	"	"	"	
54-6	"	"	"	

122

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
55-4	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ L	CO ₂ Na	
55-5	"	"	"	
55-6	"	"	"	
56-4	CH	-CH ₂ CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ Na	
56-5	"	"	"	
56-6	"	"	"	
56-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)L	CO ₂ H	
57-5	"	"	"	
57-6	"	"	"	
57-4	CH	CH ₂ CH ₂	L	CO ₂ H
57-5	"	"	"	
57-6	"	"	"	
58-4	CH	CH ₂ CH ₂	L	CO ₂ H
58-5	"	"	"	
58-6	"	"	"	
59-4	CH	CH ₂ CH ₂	L	CO ₂ H
59-5	"	"	"	

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
59-6	"	"	"	
60-4	CH		CO ₂ H	
60-5	"	"	"	
60-6	"	"	"	
61-4	CH		CO ₂ H	
61-5	"	"	"	
61-6	"	"	"	
62-4	CH		CO ₂ Na	
62-5	"	"	"	
62-6	"	"	"	

123

B Formulierungsbeispiele

- a) Ein Staubemittel wird erhalten, indem man 10 Gew.-Teile einer Verbindung (I) und 90 Gew.-Teile Talkum als Inertstoff mischt und in einer Schlagmühle zerkleinert.
- b) Ein in Wasser leicht dispergierbares, benetzbares Pulver wird erhalten, indem man 25 Gewichtsteile einer Verbindung (I), 64 Gewichtsteile kaolinhaltigen Quarz als Inertstoff, 10 Gewichtsteile ligninsulfonsaures Kalium und 1 Gew.-Teil oleoylmethyletaurinsaures Natrium als Netz- und Dispergiermittel mischt und in einer Stiftmühle mahlt.
- c) Ein in Wasser leicht dispergierbares Dispersionskonzentrat wird erhalten, indem man 20 Gewichtsteile einer Verbindung (I) mit 6 Gew.-Teilen Alkylphenolpolyglykolether (Triton X-207), 3 Gew.-Teilen Isotridecanolpolyglykolether (8 EO) und 71 Gew.-Teilen paraffinischem Mineralöl (Siedebereich z.B. ca. 255 bis über 277 °C) mischt und in einer Reibkugelmühle auf eine Feinheit von unter 5 Mikron vermahlt.
- d) Ein emulgierbares Konzentrat wird erhalten aus 15 Gew.-Teilen einer Verbindung (I), 75 Gew.-Teilen Cyclohexanon als Lösungsmittel und 10 Gew.-Teilen oxythiertes Nonylphenol als Emulgator.
- e) Ein in Wasser dispergierbares Granulat wird erhalten indem man 75 Gewichtsteile einer Verbindung (I), 10 " ligninsulfonsaures Calcium, 5 " Natriumaurylsulfat, 3 " Polyvinylalkohol und 7 " Kaozin mischt, auf einer Stiftmühle mahlt und das Pulver in einem Wirbelbett durch Aufsprühen von Wasser als Granulierflüssigkeit granuliert.

30

Aufsprühen von Wasser als Granulierflüssigkeit granuliert

124

- f) Ein in Wasser dispergierbares Granulat wird auch erhalten, indem man
25 Gewichtsteile einer Verbindung (I).
- 5 " 2,2'-dinaphthylmethan-6,6'-disulfonsaures Natrium
2 " oleoylmethyleaurinsaures Natrium.
- 5 1 Gewichtsteil Polyvinylalkohol,
17 Gewichtsteile Calciumcarbonat und
50 " Wasser
- auf einer Kollodiummühle homogenisiert und vorzerkleinert, anschließend auf
einer Perlmühle mahlt und die so erhaltene Suspension in einem Sprühturm
mittels einer Einstoffdüse zerstäubt und trocknet
- 10 C Biologische Beispiele
- 5 1 Spektralphotometrischer Enzymtest
- A) Test mit AMPDA aus Erbsen
- 10 0 Die Testsubstanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen
Konzentrationen jeweils mit 0,01 Enzymeinheiten (U = Units)
- Adenosinmonophosphateaminase (aus Erbsen) (J. Dancer et al., Plant Physiol.,
114 (1997) 119) in 0,15 ml einer wäßrigen Citratpufferlösung (0,06 M, pH 7,1 mit
5 M NaOH), 0,01 g/ml BSA (Bovine Serum Albumin, Albumin aus Rinderserum),
0,01 M KCl und 1 μM Diadenosinpentaphosphat vorinkubiert. Mit Zugabe einer
wäßrigen Lösung von 0,6 mM Adenosinmonophosphat und 1 mM
Adenosintriphosphat zu der vorinkubierten Lösung wurde die Enzymreaktion
gestartet. Nach 60 min bei 25 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 μl
Reagenz 1 (= 0,1 M Phenol und 0,17 mM Natrium-nitrosyl-prussiat =
Na₂[Fe(CN)₅NO]) und 100 μl Reagenz 2 (= 0,125 M NaOH, 0,38 und Na₂HPO₄ und
5 ml HOCl in 500 ml Wasser) gestoppt. Nach 60 min bei 55 °C wurde die Absorption

- bei 625 nm gemessen.
Der Vergleich zum Messwert, der im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten
wurde, stellt ein Maß für die Enzymhemmung dar. Beispielsweise weisen die
Verbindungen 28-1 und 44-1 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der
Enzymaktivität bei einer Konzentration von 500 μM auf
- 5 B) Test mit AMPDA aus Kälberdarm
- Die Testsubstanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen
Konzentrationen jeweils mit 0,04 Enzymeinheiten (U)
- 10 10 Adenosinmonophosphateaminase (aus Kälberdarm) in 2,1 ml einer wäßrigen
Citratpufferlösung (0,01 M, pH 6,5 mit 2 M NaOH), 0,05 g/ml BSA und 0,033 M KCl
10 min bei 25 °C vorinkubiert. Mit Zugabe von 100 μl einer wäßrigen Lösung von
0,8 mM Adenosinmonophosphat zu 700 μl der vorinkubierten Lösung wurde die
15 Enzymreaktion gestartet. Durch spektralphotometrische Messung der Absorption bei
265 nm innerhalb von 2 min im Vergleich zu einer Referenzkuvette mit 800 μl der
vorinkubierten Lösung erhält man einen Messwert, der im Vergleich zum Messwert
er im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten wurde, ein Maß für die
Enzymhemmung darstellt. Beispielsweise weisen die Verbindungen 28-1 und 44-1
20 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität bei einer
Konzentration von 500 μM auf
- C) Test mit ADA aus Kanninchennmuskel
- 25 Die Testsubstanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen
Konzentrationen jeweils mit 0,04 Enzymeinheiten (U) Adenosindeaminase (aus
Kanninchennmuskel) in 2,1 ml einer wäßrigen Phosphatpufferlösung (0,1 M, pH 7,5)
für 10 min bei 25 °C vorinkubiert. Mit Zugabe von 100 μl einer wäßrigen Lösung von
0,8 mM Adenosin zu 700 μl der vorinkubierten Lösung wurde die Enzymreaktion
30 gestartet. Durch spektralphotometrische Messung der Absorption bei 265 nm
innerhalb von 2 min im Vergleich zu einer Referenzkuvette mit 800 μl der

127 vorinkubierten Lösung erhält man einen Messwert, der im Vergleich zum Messwert, der im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten wurde, ein Maß für die Enzymhemmung darstellt. Beispieleweise weisen die Verbindungen 1-1, 12-1, 21-3 und 22-2 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 500 μM auf.

2. Unkrautwirkung im Vorauflauf

Samen: b: N Rhizomstücke von mono- und dikotylen Unkrautpflanzen werden in Plastiköpfen in sandiger Lehmerde ausgelegt und mit Erde abgedeckt. Die in Form von benetzbaren Pulvern oder Emulsionskonzentraten formulierten Verbindungen (1) werden dann als waßrige Suspension bzw. Emulsion mit einer Wasseraufwandmenge von umgerechnet 600 bis 800 l/ha in unterschiedlichen Dosierungen auf die Oberfläche der Abdeckerde appliziert.

Nach der Behandlung werden die Topfe im Gewächshaus aufgestellt und unter guten Wachstumsbedingungen für die Unkrauter gehalten. Die optische Bonitur der Pflanzen- bzw. Aufaufschäden erfolgt nach dem Auflaufen der Versuchspflanzen nach einer Versuchszeit von 3 bis 4 Wochen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Wie die Testergebnisse zeigen, weisen die Verbindungen (1) eine gute herbizide Vorauflaufwirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Ungrasern und Unkrautern auf. Beispieleweise zeigt die Verbindung Nr. 17-1 (s. Tabelle 1) im Test gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen wie Echinocloa crus-galli, Stellaria media, Amaranthus retroflexus, Xanthium orientale, Setaria viridis, Avena fatua, Matricaria inodora und Pharbitis purpurea im Nachauflaufverfahren bei einer Aufwandmenge von 3 kg oder weniger Aktivsubstanz pro Hektar. Vergleichbare Ergebnisse werden mit anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 erhalten. z. B. mit Verbindungen Nr. 1-1, 12-1, 21-3, 22-2, 28-1 und 44-1.

3. Unkrautwirkung im Nachauflauf

Samen bzw. Rhizomstücke von mono- und dikotylen Unkrautern werden in Plastiköpfen in sandigem Lehm Boden ausgelegt, mit Erde abgedeckt und im Gewächshaus unter guten Wachstumsbedingungen angezogen. Drei Wochen nach der Aussaat werden die Versuchspflanzen im Dreiblattstadium behandelt. Die als Spritzpulver bzw. als Emulsionskonzentrate formulierten Verbindungen (1) werden in verschiedenen Dosierungen mit einer Wasseraufwandmenge von umgerechnet 600 bis 800 l/ha auf die grünen Pflanzenteile gesprüht. Nach ca. 3 bis 4 Wochen Standzeit der Versuchspflanzen im Gewächshaus unter optimalen Wachstumsbedingungen wird die Wirkung der Präparate optisch im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bonitiert. Die Verbindungen (1) weisen auch im Nachauflauf eine gute herbizide Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum wirtschaftlich wichtiger Ungräser und Unkräuter auf. Beispieleweise zeigt die Verbindung Nr. 17-1 (s. Tabelle 1) im Test gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen wie Echinocloa crus-galli, Stellaria media, Amaranthus retroflexus, Xanthium orientale, Setaria viridis, Avena fatua, Matricaria inodora und Pharbitis purpurea im Nachauflaufverfahren bei einer Aufwandmenge von 3 kg oder weniger Aktivsubstanz pro Hektar. Vergleichbare Ergebnisse werden mit anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 erhalten. z. B. mit Verbindungen Nr. 1-1, 12-1, 21-3, 22-2, 28-1 und 44-1.

4. Wirkung auf Schadpflanzen in Reis

Samen: b: N Reis und gesäuerter Reis sowie typische Reisunkräuter und -ungräser werden verpflanzt und gesäuerter Reis bis zum Dreiblattstadium (Echinochloa crus-galli 1-5-Blatt) unter im Gewächshaus bis zum Dreiblattstadium (Echinochloa crus-galli 1-5-Blatt) unter Paddyreis-Bedingungen (Anstauhöhe des Wassers 2 - 3 cm) in geschlossenen Plastiköpfen angezogen. Danach erfolgt die Behandlung mit den Verbindungen (1). Hierzu werden die formulierten Wirkstoffe in Wasser suspendiert gelöst bzw. emulgiert und mittels Gießapplikation in das Anstauwasser der Testpflanzen in unterschiedlichen Dosisierungen ausgebracht.

Nach der so durchgeführten Behandlung werden die Versuchspflanzen im Gewächshaus unter optimalen Wachstumsbedingungen aufgestellt und während der gesamten Versuchszeit so gehalten.

Etwa drei Wochen nach der Applikation erfolgt die Auswertung mittels optischer Bonitur der Pflanzenschäden im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Die Verbindungen (I) weisen sehr gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen auf.

5

5 Kulturpflanzenverträglichkeit

In weiteren Versuchen im Gewächshaus werden Samen einer größeren Anzahl von Kulturpflanzen und Unkräutern in sandigem Lehmboden ausgelegt und mit Erde abgedeckt. Ein Teil der Topfe wird sofort wie unter Abschnitt 1 beschrieben behandelt, die übrigen im Gewächshaus aufgestellt, bis die Pflanzen zwei bis drei echte Blätter entwickelt haben und dann wie unter Abschnitt 2 beschrieben mit den Verbindungen (I) in unterschiedlichen Dosierungen besprüht. Vier bis fünf Wochen nach der Applikation und Standzeit im Gewächshaus wird mittels optischer Bonitur festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zweikeimblättrige Kulturen wie z.B. Soja, Baumwolle, Raps, Zuckerrüben und Kartoffeln im Vor- und Nachlaufverfahren selbst bei hohen Wirkstoffdosierungen ungeschädigt lassen. Einige Substanzen schonen darüber hinaus auch Gramineen-Kulturen wie z.B. Gerste, Weizen, Roggen, Sorghum, Mais oder Reis. Die Verbindungen (I) zeigen teilweise eine hohe Selektivität und eignen sich deshalb zur Bekämpfung von unerwünschten Pflanzenwuchs in landwirtschaftlichen Kulturen.

10 11 Etwa drei Wochen nach der Applikation erfolgt die Auswertung mittels optischer Bonitur der Pflanzenschäden im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Die Verbindungen (I) weisen sehr gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen auf.

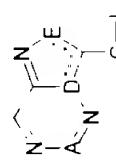


Patentansprüche

AGR 99/M 208

1 12 Verwendung von Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren, deren Salzen und deren Wasseradditionsprodukten.

13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25



5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4)Alkyl, (C_1-C_4)Haloalkyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy und (C_1-C_4)Alkythio substituiert ist.

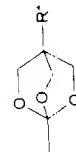
R^5, R^6 zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten

Sauerstoffatomen der Gruppe $C(OR^5)(OR^6)$ einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 4 bis 9

Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4)Alkyl, (C_1-C_4)Haloalkyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy und (C_1-C_4)Alkythio substituiert ist, oder

die Gruppe $C(OR^5)(OR^6)$ zusammen einem bicyclischen Rest der Formel



worauf

R^* (C_1-C_4)Alkyl, (C_1-C_4)Haloalkyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy, (C_1-C_4)Alkythio und Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4)Alkyl, (C_1-C_4)Haloalkyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy und (C_1-C_4)Alkythio substituiert ist.

bedeuten

zwecks direkter oder indirekter Hemmung des Enzyms Adenosinmonophosphateaminase (AMPA) oder Adenosineaminase (ADA).

Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

A ein Stickstoffatom oder

eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, in der R ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido,

Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, (C_1-C_3)Alkanoylamino, ($[C_1-C_4]$ Alkoxy)-carbonylamino, (C_1-C_5)Alkanoyl, [(C_1-C_4) Alkoxy]-carbonyl,

5	(C_1-C_5)Alkanoyloxy, $[(C_1-C_4)Alkoxy]_2$ -carbonyloxy Mono(C_1-C_4)alkylamino Mono(C_1-C_6)cycloalkylamino. Di(C_1-C_4)alkylamino, (C_1-C_4)Alkythio, (C_1-C_4)Alkylsulfonyl. (C_1-C_4)Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_3-C_6)Cycloalkenyoxy. (C_3-C_4)Alkinyoxy, (C_3-C_6)Cycloalkynyl, (C_3-C_6)Cycloalkyl (C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkenyl, (C_2-C_4)Alkinyl, (C_3-C_6)Cycloalkyl (C_5-C_6)Cycloalkenyl, (C_1-C_4)Alylaminosulfonyl oder Di(C_1-C_4)alkylaminosulfonyl, wobei jeder der letztgenannten 24 Reste unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carboxy, Cyan, Thiocyanato, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_3-C_6)Cycloalkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy, (C_1-C_4)Haloalkylthio, Mono(C_1-C_4)alkylamino, Di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)Cycloalkyl (C_3-C_6)Cycloalkyl-amino, $[(C_1-C_4)Alky]_2$ carbonyl, [(C_1-C_5)Alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl, Mono(C_1-C_4)alkylamino-carbonyl und Di(C_1-C_4)alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet	15		
10				
15				
20				
25				
30				

Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei im Fall eines Heterocyclus die 1, 2 oder 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der zweifellige Ring noch einen ankondensierten carbocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen oder einen ankondensierten heterocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen und 1, 2 oder 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S aufweisen kann und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe Nitro von Wasserstoff verschiedenen Resten der Formel R¹, Reste der Formel L^{*} und Oxo substituiert ist, wobei R¹ und L^{*} die definierte Bedeutung haben,

c) Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) und (b) gemeinsam aufweist

/Anwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
dass

unabhängig voneinander jeweils OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo,
 C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷), -Z¹-O-Z², -S-Z² oder -NH-Z² wobei R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z¹ und Z² weiter unten definiert sind und wobei L über eine zweite direkte Bindung
 oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit C₆H₅ verknüpft ist.

erbinden sein kann.
ten Rest der Formel COOR^8 , CS-OR^8 , CO-SR^8 , CS-SR^8 , $\text{CO-NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^8$,
 $\text{CO-NR}^{10}-\text{R}^1$, $\text{CS-NR}^{10}-\text{R}^{11}$, CO-R^{12} , CS-R^{12} , SO-R^{12} , SO_2R^{12} , SO_3R^8 ,
 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}-\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9-\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9-\text{COOR}^{12}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$,
 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{15})(\text{OR}^{14})$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{13})(\text{NR}^{10}-\text{R}^{11})$,
 $\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{10}-\text{R}^{11})(\text{NR}^{16}-\text{R}^{17})$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{13})(\text{NR}^{10}-\text{R}^{11})$ oder

en Rest der Formel COOR^6 , CS-OR^8 , CO-SR^8 , $\text{CO-NR}^9\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{O-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CS-NR}^{10}\text{R}^{11}$, CO-R^{12} , CS-R^{12} , SO-R^{12} , SO_2R^{12} , SO_3R^8 , $\text{O}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NRCOOOR}^{12}$, $\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\{\text{=S})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P}(\text{=O})(\text{R}^{15})(\text{OR}^{14})$, $\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^{13})(\text{NR}^8\text{R}^{11})$.

$P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, $P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder
 $P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$

R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, $(C_1-C_6)Alkyl$, $(C_2-C_6)Alkenyl$, $(C_2-C_8)Alkinyl$, $(C_3-C_9)Cycloalkyl$, $(C_5-C_9)Cycloalkenyl$, Aryl oder Heterocyclyl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, $(C_1-C_4)Alkanoyl$, Acylamino, Acyloxy, Acylthio, $[(C_1-C_4)Alkoxy]carbonyl$.

Mono(C₁-C₄)alkylamino, Mono(C₃-C₉)cycloalkylamino Di(C₁-C₄)alkylamino
 (C₁-C₄)Alkythio, (C₂-C₄)Alkenylthio, (C₂-C₄)Alkinylothio, (C₃-C₉)Cycloalkylthio.
 (C₅-C₉)Cycloalkenylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl.
 (C₁-C₄)Alkoxy, (C₂-C₄)Alkenyloxy, (C₂-C₄)Alkinyloxy, (C₃-C₉)Cycloalkoxy.
 (C₅-C₉)Cycloalkenyl, (C₃-C₉)Cycloalkyl, (C₅-C₉)Cycloalkenyl, Phenyl,
 substituertes Phenyl, Heteroaryl, substituertes Heteroaryl und im Falle

cyclischer Reste auch $(C_1\text{-}C_2)\text{Allyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Allyl}$, $(C_3\text{-}C_4)_2\text{Alknyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Haloalkenyl}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Haloalkynyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxy}(C_1\text{-}C_4)\text{alkyl}$ substituiert ist, wobei Heterocyclen ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder heteroaromatischer Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

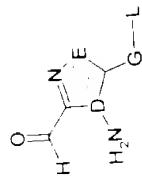
bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und wobei die Substituenten für substituiertes Heteroaryl ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)Alkyl, (C_1 - C_4)Haloalkyl, (C_1 - C_4)Alkoxy, (C_1 - C_4)Haloalkoxy, (C_1 - C_4)Alkylthio, (C_1 - C_4)Hydroxyalkyl und (C_1 - C_4)Alkoxy(C_1 - C_4)alkyl sind.
oder
 R^2 , R^3 zusammen mit dem C-Atom der Gruppe $R^2R^3C=$ einem nicht aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S bilden der ursubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

	Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist, bedeuten oder	$R^5\text{, }R^6$ zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten Sauerstoffatomen der Gruppe C($OR^5\text{, }(OR^5)_2\text{O}$) OR^7 einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist, bedeuten oder	5	$R^8\text{, }R^9$ oder $R^{10}\text{, }R^{11}$ oder $R^{13}\text{, }R^{14}$ oder $R^{15}\text{, }R^{16}$ oder R^{17} jeweils paarweise mit den Atomen der jeweils definierten Gruppe einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituierte oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist, bedeuten	10	Vernwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß G eine divalente geradketige gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH_2 -Gruppen jeweils unabhängig voneinander durch O oder S ausgetauscht sind, oder	20	$R^1\text{ bis }R^7$ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Cycnalketyl}$, Phenyl substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkynyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Haloalkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Haloalkynyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Hydroxylalkyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxy}$ $(C_1\text{-}C_4)$ alkyl substituiert ist,	25	$W^1\text{, }W^2$ unabhängig voneinander eine direkte Bindung, CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 , SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2OCH_2 , CH_2SCH_2 , OCH_2CH_2 oder SCH_2CH_2 und "Cyclo" 1,4-Cyclohexylen, 1,2-PHENYLYEN, 1,3-PHENYLYEN, 1,2-NAPHTHYLEN, 1,3-NAPHTHYLEN, 1,4-NAPHTHYLEN, 1,2-TETRAHYDRONAPHTHYLEN, 1,3-	30
--	--	--	---	---	----	---	----	---	----	---	----

	Tetrahydronaphthylen, 1,4-Tetrahydronaphthiptylen, 1,2-Cyclopentenyl, 1,3-Cyclopentenyl, 1,2-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, Tetrahydrofuran-2,5-diyyl (Oxolan), Tetrahydrothiophen-2,5-diyyl, 2,5-Dihydrofuran-2,5-diyyl oder 2,5-Dihydrothiophen-2,5-diyyl bedeuten, wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe von Wasserstoff, verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel $R^2R^3C=$ und Reste der Formel L^* substituiert ist, wobei R^1 , R^3 und L^* wie oben oder weiter unten definiert sind, oder zusätzlich oder alternativ dazu über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist und R^1 bis R^7 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_6)\text{Cycnalketyl}$, Phenyl oder Heterocycl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyan, Halogen, Azido, Nitro, SF ₅ , Aminosulfonyl, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoylamino}$, Benzoylamino, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoylalkoxy}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkanoylthio}$, $[(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxy}]$ carbonyl, Mono($C_1\text{-}C_4$)alkylamino, Di($C_1\text{-}C_4$)alkylamino, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylsulfinyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylsulfonyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkylsulfonylalkyl}$, $(C_3\text{-}C_4)\text{Alkinyloxy}$, $(C_3\text{-}C_9)\text{Cycloalkoxy}$, $(C_3\text{-}C_9)\text{Cycnalkoxy}$, Phenyl substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Alkynyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Haloalkyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Haloalkenyl}$, $(C_2\text{-}C_4)\text{Haloalkynyl}$, $(C_1\text{-}C_4)\text{Hydroxylalkyl}$ und $(C_1\text{-}C_4)\text{Alkoxy}$ $(C_1\text{-}C_4)$ alkyl substituiert ist,	5	wobei $Heterocycl$ ein heterocyclischer gesättigter oder ungesättigter Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Ring mit 5 oder 6 Ringatomen und jeweils 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und wobei $Heteroaryl$ ein heteroaromatischer Ring mit 5 bis 6 Ringatomen und	10
--	--	---	--	----

141

- d) im Falle, daß A eine Gruppe der Formel C-R ist, eine Verbindung der Formel (III'').



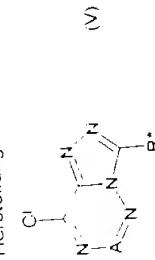
mit einer Verbindung der Formel (III'')



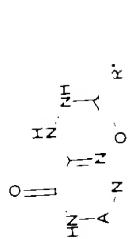
wobei A eine Gruppe C-R darstellt, zur Verbindung der Formel (I) cyclisiert.

- 10 wobei in den Formeln (I), (III), (III'), (III'') und (III'') die Symbole A, D, E, G, L und R, wenn nicht speziell anders definiert, wie in Formel (I) definiert sind

- 9 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V).



- 15 wobei R* = Z oder G-L darstellt und A, G und L wie in Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert ist und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (IV)

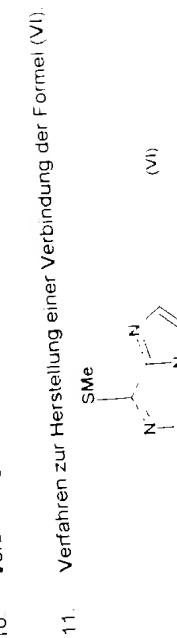


- 20 12. Verbindungen der Formel (VI) gemäß Anspruch 11
wobei in den Formeln (VII) und (VIII) A und R* wie in Formel (VI) definiert sind.
13. Herbizides oder pflanzenwachstumsregulierendes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), deren

142

wobei A und R* wie in Formel (V) definiert sind,
mit einem Chlorierungsmittel umsetzt und zur Verbindung der Formel (III-1)
cyclisiert.

- d) im Falle, daß A eine Gruppe der Formel C-R ist, eine Verbindung der Formel (III'').

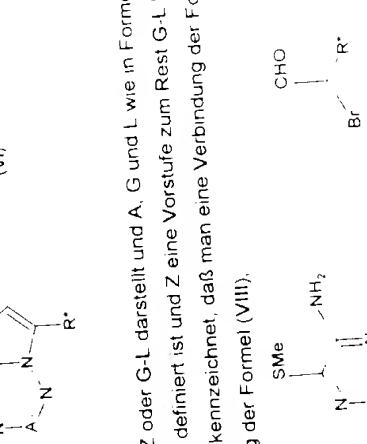


11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V) gemäß Anspruch 9



Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V) gemäß Anspruch 9

12. Verbindungen der Formel (VI) gemäß Anspruch 11



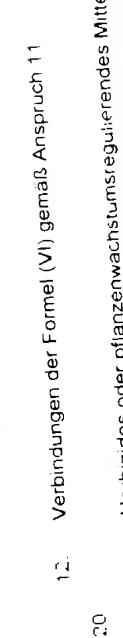
13. Verbindungen der Formel (VII) gemäß Anspruch 11
wobei R* = Z oder G-L darstellt und A, G und L wie in Formel (VI) definiert sind.
14. Kondensiert und cyclisiert

- 5
-
- (VII)

wobei in den Formeln (VII) und (VIII) A und R* wie in Formel (VI) definiert sind.

kondensiert und cyclisiert

- 15 12. Verbindungen der Formel (VI) gemäß Anspruch 11
wobei R* = Z oder G-L darstellt und A, G und L wie in Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert ist und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (IV)



- 20 13. Herbizides oder pflanzenwachstumsregulierendes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), deren

Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und im Pflanzenschutz übliche Formulierungshilfsmittel enthält.

- 14 Verfahren zur Bekämpfung von Schadpflanzen oder zur Wachstumsregulierung von Pflanzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), deren Salzen, deren Tautomeren oder deren Wasseradditionsprodukten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 auf die Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzensamen oder die Anbaufläche appliziert.

10

- 15 Verwendung von Verbindungen der Formel (I), deren Salzen, deren Tautomeren oder deren Wasseradditionsprodukten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren

- 16 Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel (I) deren Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte zur Bekämpfung von Schadpflanzen oder zur Wachstumsregulierung in Kulturen von Nutz- oder Zierpflanzen eingesetzt werden

- 17 Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Kulturpflanzen transgene Kulturpflanzen sind

- 18 Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel (I), deren Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7

- 19 Arzneimittel gemäß Anspruch 18 zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibition des Enzms AMPDA oder ADA behandelt werden können

- 20 Arzneimittel gemäß Anspruch 19 zur Behandlung vor Krankheiten des Formenkreises der Durchblutungsstörungen oder der Sauerstoffmangelversorgung.

Bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide und pharmazeutische Mittel

5 Verbindungen der Formel (I), deren Tautomere, deren Salze und deren Wasseradditionsprodukte,



10 wobei die Reste und Symbole A, D, E, G und L wie in Anspruch 1 definiert sind und beispielsweise A = N, CR, D = C oder N,

- E = a) ein N-Atom oder C-R⁰, wenn jeweils D = N, oder
b) N-R⁰, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-, wenn jeweils D = C,

die Punktereihe (••••) von D über ein Ring-C-Atom bis E eine Doppelbindung zwischen Ring-C-Atom und E, wenn D = N (Fall a), oder eine Doppelbindung zwischen Ring-C-Atom und D, wenn D = C (Fall b), bedeutet,

15 R, R⁰ = H oder ein aliphatischer oder aromatischer Rest (siehe Anspruch 1). G eine divalente KW-Brücke mit 1-24 C-Atomen in der Kette, bedeutet, in der Kettenglieder durch O, S, NH oder (C₁-C₆)Alkyl-N oder, im ungesättigten Fall, durch ein N-Atom ausgetauscht sein können, wobei die Brücke ggf. substituiert ist

20 L, L^{*} unabhängig voneinander jeweils OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo[4(C)OR⁵](OR⁶)(OR⁷), -Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², wobei L über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom N, O oder S mit G cyclisch verbunden sein kann Z¹, Z² jeweils den Rest einer Sauerstoffsäure Z'-OH bzw. Z²-OH.

25 R¹ bis R⁷ = H oder organischer Rest (s. Anspruch 1) bedeuten,

sind direkte oder indirekte Hemmer des Enzyms Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) oder Adenosindearminase (ADA) und eignen sich als Herbizide oder Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibition des Enzms AMPDA oder ADA behandelt werden können. Zur Herstellung vgl. Ansprüche 8-12